

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004980

International filing date: 18 March 2005 (18.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-083712  
Filing date: 22 March 2004 (22.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 3月22日

出願番号  
Application Number: 特願2004-083712

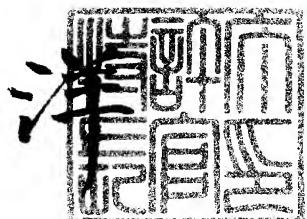
パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人  
Applicant(s): 東洋紡績株式会社

2005年 4月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 CN04-092  
【提出日】 平成16年 3月 22日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61M 1/16  
A61M 1/18  
B01D 69/08  
B01D 71/68

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1番 1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 馬淵 公洋

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1番 1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 横田 英之

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2番 8号 東洋紡績株式会社 本社内  
【氏名】 玉村 憲幸

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1番 1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 大野 仁

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1番 1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 門田 典子

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1番 1号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 加藤 典昭

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2番 8号 東洋紡績株式会社 本社内  
【氏名】 柴野 博史

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2番 8号 東洋紡績株式会社 本社内  
【氏名】 野瀬 克彦

【特許出願人】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代表者】 津村 準二

【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】 柿澤 紀世雄  
【氏名又は名称】

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204309

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

### 【請求項 1】

主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット 30%、総タンパク濃度 6~7 g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した 37℃ の牛血液を 200 ml/分、濾過流量 20 ml/分で流したとき、15 分後のアルブミンの篩い係数 [A] が 0.01 以上 0.1 以下で、かつ 2 時間後のアルブミンの篩い係数 [B] が 0.005 以上 0.04 未満であることを特徴とする選択透過性分離膜。

### 【請求項 2】

2 時間後のアルブミンの篩い係数 [B] が 15 分後のアルブミンの篩い係数 [A] より小さいことを特徴とする請求項 1 に記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 3】

15 分後のアルブミンの篩い係数 [A] と 2 時間後のアルブミンの篩い係数 [B] の関係が下記式を満足することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の選択透過性分離膜。

$$[B] / [A] = 0.1 \sim 0.4$$

### 【請求項 4】

$\alpha_1$  マイクログロブリンのクリアランスが 15 ml/min (1.0 m<sup>2</sup>) 以上であることを特徴とする請求項 1~3 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 5】

$\alpha_1$  マイクログロブリンの吸着量が 2.0~20 mg/m<sup>2</sup> であることを特徴とする請求項 1~4 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 6】

選択透過性分離膜のスキン層厚みが 0.1~1.2  $\mu$ m であることを特徴とする請求項 1~5 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 7】

選択透過性分離膜の膜厚が 2.5~4.5  $\mu$ m であることを特徴とする請求項 1~6 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 8】

ポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることを特徴とする請求項 1~7 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 9】

選択透過性分離膜の血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が 20~40 質量% であることを特徴とする請求項 1~8 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 10】

選択透過性分離膜の血液接触側表面の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が 5~20 質量% であることを特徴とする請求項 1~9 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 11】

選択透過性分離膜の血液接触側と反対側表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が 25~50 質量% であり、かつ血液接触側表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の 1.1 倍以上であることを特徴とする請求項 1~10 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 12】

選択透過性分離膜における血液接触側と反対側表面の開孔率が 20~35% であることを特徴とする請求項 1~11 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 13】

中空糸膜のバースト圧が 0.5 MPa 以上であることを特徴とする請求項 1~12 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 14】

中空糸膜の偏肉度が0.6以上であることを特徴とする請求項1～13のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項15】

中空糸膜を長手方向に10分割し、各々より抽出した抽出液について測定した過酸化水素の溶出量が全て5ppm以下であることを特徴とする請求項1～14のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項16】

製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを経て凝固浴で凝固させる選択透過性分離膜の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液がアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60℃低くし、かつその液温が0～40℃である条件で吐出することを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項17】

チューブインオリフィス型ノズルが内部液熱媒循環型プロックであることを特徴とする請求項16に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項18】

チューブインオリフィス型ノズルのノズルスリット幅の最大値と最小値との比が1.00～1.11であるノズルを用いることを特徴とする請求項16または17に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項19】

製膜溶液を濾過精度が25μm以下のフィルターで濾過することを特徴とする請求項16～18のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項20】

過酸化水素含有量が300ppm以下のポリビニルピロリドンを原料として用いることを特徴とする請求項16～19のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】選択透過性分離膜および選択透過性分離膜の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液浄化治療に用いられる選択透過性分離膜に関する。さらに詳しくは分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れたポリスルホン系選択透過性分離膜およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【0003】

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアーロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

【0004】

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性ポリマーを配合し製膜することにより、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献1、2参照）。

【特許文献1】特開昭61-232860号公報

【特許文献2】特開昭58-114702号公報

【0005】

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献3、4参照）。

【特許文献3】特公平5-54373号公報

【特許文献4】特公平6-75667号公報

【0006】

特に、後者のポリビニルピロリドンを用いた方法が安全性や経済性の点より注目されており、該方法により上記した課題は解決される。しかしながら、ポリビニルピロリドンを配合することによる親水性化技術に於いては、透析時にポリビニルピロリドンが溶出し浄化された血液に混入するという課題が発生する。該ポリビニルピロリドンの溶出が多くなると人体に取り異物であるポリビニルピロリドンの長期透析時の体内蓄積が増え副作用や合併症等を引き起こす可能性がある。そこで、ポリビニルピロリドンの溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準においては、ポリビニルピロリドン等の溶出量はUV吸光度で定量されている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準で溶出量制御の効果を判定した技術が開示されている（例えば、特許文献5～7参照）。

【特許文献5】特許第3314861号公報

【特許文献6】特開平6-165926号公報

【特許文献7】特開2000-350926号公報

【0007】

上記方法により上記の課題は解決される。しかしながら、ポリビニルピロリドンを配合

することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面（内表面と称する）および反対面の膜外面（外表面と称する）に存在するポリビニルピロリドンの濃度により選択透過性分離膜の膜性能が大きく影響し、その最適化が重要となる。例えば、膜内面のポリビニルピロリドン濃度を高めることにより血液適合性を確保できるが、該表面濃度が高くなりすぎると該ポリビニルピロリドンの血液への溶出量が増加し、この溶出するポリビニルピロリドンの蓄積により長期透析時の副作用や合併症が起こるので好ましくない。

#### 【0008】

一方、反対面の外表面に存在するポリビニルピロリドンの濃度が高すぎると、透析液に含まれる親水性の高いエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことにつながるとか、膜を乾燥させた時に外表面に存在するポリビニルピロリドンが介在し中空糸膜同士がくっつき（固着）し、モジュール組み立て性が悪化する等の新たな課題が引き起こされる。逆に、外表面に存在するポリビニルピロリドン量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下するという課題の発生につながるので好ましくない。

#### 【0009】

上記した課題解決の方策として、選択透過性分離膜の内表面のち密層に存在するポリビニルピロリドンの濃度を特定範囲とし、かつ内表面の上記ち密層に存在するポリビニルピロリドンの質量比率が外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率の少なくとも1・1倍以上にする方法が開示されている（特許文献5参照）。すなわち、上記技術は内表面のち密層表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率を高め血液適合性を改善し、逆に外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着の発生を抑える思想の技術である。本技術により固着発生の課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題も改善されるが、外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率が低く過ぎるために前記したもう一つの課題であるプライミング性が低下すると言う課題の発生につながるという問題が残されておりその改善が必要である。

#### 【特許文献5】特開平6-165926号公報

#### 【0010】

また、赤外線吸収法で定量された表面近傍のポリビニルピロリドンの選択透過性分離膜の内表面、外表面および膜中間部におけるポリビニルピロリドンの存在割合が特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献6参照）。該技術により上記課題の一つは改善されるが、例えば、前記技術と同様に、プライミング性が低下すると言う課題が解決されないし、また、該技術で得られた選択透過性分離膜は膜外表面の開孔率が25%以上と高くなるので膜強度が低くなり血液リーク等の課題につながるという問題を有している。

#### 【特許文献6】特開2001-38170号公報

#### 【0011】

さらに、選択透過性分離膜の内表面のポリビニルピロリドンの表面存在割合を特定化することにより、血液適合性とポリビニルピロリドンの血液への溶出量を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献7～9参照）。

#### 【特許文献7】特開平6-296686号公報

#### 【特許文献8】特開平11-309355号公報

#### 【特許文献9】特開2000-157852号公報

#### 【0012】

上記技術は、いずれもが中空糸膜の反対面の外表面のポリビニルピロリドンの存在比率に関しては全く言及されておらず、前記した外表面のポリビニルピロリドンの存在比率に

よる課題の全てを改善できてはいない。

### 【0013】

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている（例えば、特許文献10参照）。すなわち、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対するポリビニルピロリドンの比率を5～25%にすることにより達成できる。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在するポリビニルピロリドンを洗浄で除去する必要があり、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間づつかけて行われている。

【特許文献10】特開2000-254222号公報

### 【0014】

また、外表面に存在するポリビニルピロリドン量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生にちながるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特許文献11、12参照）。しかし、該方法は親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響をおよぼす等の課題につながる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜をモジュールに固定する時の接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

【特許文献11】特開2001-190934号公報

【特許文献12】特許第3193262号公報

### 【0015】

一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した膜が開示されている（例えば、特許文献13参照）。

【特許文献13】特開2000-140589号公報

### 【0016】

また内表面のポリビニルピロリドン濃度は、選択透過性分離膜の分離の選択性に関する大きな影響を与える。例えば、慢性腎不全患者の血液処理法に関しては有効蛋白質であるアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子蛋白を積極的に除去する必要がある。該選択性に関しても大きく係る。例えば、アルブミンの透過率が0.5～0.0001%であるポリスルホン系選択分離膜に関する技術が開示されている（特許文献15参照）。確かに、該特許文献の技術はアルブミンの透過率が極めて低いレベルに抑えられている点では優れた技術であるが、該技術で得られた選択透過性分離膜は、例えば $\alpha$ 1-マイクログロブリンの除去率が低いという課題がある。近年、長期透析患者の増加に伴う透析合併症が注目されており尿素、尿酸、クレアチニンなどの低分子量物質だけでなく、分子量5000ダルトン前後の中分子量領域から分子量一万ダルトン以上の低分子量蛋白まで除去対象が広がっており、血中に存在する $\alpha$ 1-マイクログロブリンに代表される分子量の尿毒症物質を効率よく除去できることが求められているが、特許文献15の技術は蛋白質分離の選択性が劣るので、この要求には答えることが出来ない。一方、卵白アルブミンの篩い係数が0.2以上のポリスルホン系選択分離膜に関する技術が開示されている（特許文献16参照）。該特許文献で得られた選択透過性分離膜は尿毒症物質を効率よく除去できる点では有効であるが、有効蛋白質の除去率も高くなりすぎるという課題を有している。従って、アルブミンと $\alpha$ 1-マイクログロブリン両者の除去バランスの取れた選択透過性分離膜の開発が強く望まれている。

【特許文献15】特開平11-309356号公報

【0017】

また、本発明者等はポリビニルピロリドンの溶出挙動について、詳細な検討をした結果、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で抽出された抽出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。ここで、過酸化水素が存在すると、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進し、選択透過性分離膜を保存中にポリビニルピロリドンの溶出量が増加するという保存安定性が悪化することを見出し、本発明に到達した。

【0018】

さらに、上記した特許文献5～7に開示されている従来技術においては、いずれもが選択透過性分離膜の特定部位について評価されたものである。例えば、モジュール組み立て等において中空糸膜を乾燥する等の処理を行うと乾燥条件の変動等の影響により上記の溶出量が大きく変動することが判明し、特定部位のみの評価では高度な安全性の要求に答えられない。特に、本発明者らが明らかにした、過酸化水素は選択透過性分離膜の特定部位に存在しても、その個所より選択透過性分離膜素材の劣化反応が開始され選択透過性分離膜の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる選択透過性分離膜の長さ方向の存在量が全領域に亘り、一定量以下を確保する必要がある。

【0019】

中空糸膜束の乾燥を、マイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が20～70質量%になる時点でマイクロ波の照射出力を低下させることが提案されている。（特許文献17、18、19参照）。該文献においては、具体的には最初30kW、次いで21kW程度の出力で乾燥することが示されている。しかし、減圧下でマイクロ波を照射するという手法は認識されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが、マイクロ波に減圧という手段を併用するという手法は示されていない。また、該特許文献では、中空糸膜束の中心部と外周部における乾燥の均一性に関しては配慮がなされているが、中空糸膜束の長さ方向についての乾燥の均一性に関しては何ら配慮がなされていない。

【特許文献17】特開2003-175320号公報

【特許文献18】特開2003-175321号公報

【特許文献19】特開2003-175322号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明は、血液浄化治療に用いられる選択透過性分離膜に関する。さらに詳しくは分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れた選択透過性分離膜およびその製造方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は上記課題を解決するため、銳意研究した結果、遂に本発明を完成するに至った。即ち本発明は、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、15分後のアルブミンの漏出係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの漏出係数[B]が0.005以上0.04未満であることを特徴とする選択透過性分離膜である。また、本発明は、製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる選択透過性分離膜の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液としてアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60℃低くし、かつ

その液温が0～40℃である条件で吐出することを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法である。

### 【発明の効果】

#### 【0022】

本発明の選択透過性分離膜は、分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液浄化器用として好適であるという利点がある。また、本発明の製造方法により上記特性の選択透過性分離膜が、経済的に、かつ安定して製造できるという利点がある。

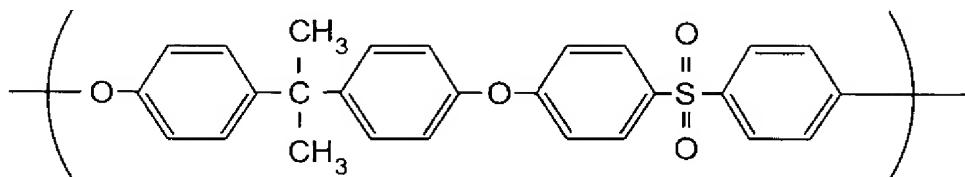
### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

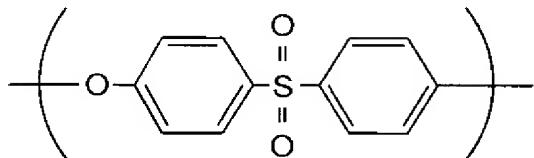
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる選択透過性分離膜は、ポリビニルピロリドンを含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると

#### 【化1】



#### 【化2】



で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

#### 【0024】

本発明に用いられるポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、例えはBASF社より「ルビテック」、ISP社より「プラスドン」、第一工業製薬社より「ピツコール」の商品名で市販されており、それ各種の分子量の製品がある。一般には、親水性の付与効率では低分子量のものが、一方、溶出量を低くする観点では高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜の要求特性に合わせて適宜選択される。単一の分子量のものを用いても良いし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いても良い。また、市販の製品を精製し、例えは分子量分布をシャープにしたものを用いても良い。ポリビニルピロリドンの分子量としては質量平均分子量10,000～1,500,000のものを用いることができる。具体的には、例えはBASF社より市販されている分子量9,000のもの(K17)、以下同様に45,000(K30)、450,000(K60)、900,000(K80)、1,200,000(K90)を用いるのが好ましく、目的とする用途、特性、構造を得るために、それぞれ単独で用いてもよく、適宜2種以上を組み合わせて用いても良い。本願発明においては、K90を単独で用いるのが最も好ましい。

#### 【0025】

本発明においては、該ポリビニルピロリドンとして過酸化水素含有量が300 ppm以下のものを用いて製造することが重要である。250 ppm以下がより好ましく、200 ppm以下がさらに好ましく、150 ppm以下がよりさらに好ましい。原料として用いるポリビニルピロリドン中の該過酸化水素含有量を300 ppm以下にすることで、選択透過性分離膜中の過酸化水素溶出量を5 ppm以下に常に安定して達成することに繋がり、本発明の選択透過性分離膜の品質安定化が達成できるので好ましい。

#### 【0026】

上記した原料として用いるポリビニルピロリドン中に含有される過酸化水素は、ポリビニルピロリドンの酸化劣化の過程で発生すると推定される。従って、過酸化水素含有量を300 ppm以下にするには、ポリビニルピロリドンの製造工程でポリビニルピロリドンの酸化劣化を抑える方策をとることが有効である。また、ポリビニルピロリドンの搬送や保存時の劣化を抑える手段を取る事も有効であり推奨される。例えば、アルミ箔ラミネート袋を用いて、遮光し、かつ窒素ガス等の不活性ガスで封入するとか、脱酸素剤を併せて封入し保存することが好ましい実施態様である。また、該包装体を開封し小分けする場合の計量や仕込みは不活性ガス置換をして行い、かつその保存についても上記の対策を取るのが好ましい。また、中空糸膜の製造工程においても、原料供給系での供給タンク等を不活性ガス置換する等の手段をとることも好ましい実施態様として推奨される。また、再結晶法や抽出法で過酸化水素量を低下させる方法をとることも排除されない。また、該ポリビニルピロリドンを溶媒に溶解する場合は70℃以下の温度で溶解するのが好ましい。該溶解を不活性ガス置換した状態で行うのも好ましい実施態様である。

#### 【0027】

本発明においては、上記のポリビニルピロリドンのみの使用で本発明の必要特性を付与することができるので、例えば特許文献6に記載されているようなポリグリコール等の他の親水性高分子の併用は必要でない。生産管理の点等よりポリビニルピロリドンのみを使用するのが好ましい実施態様である。

#### 【0028】

本発明の選択透過性分離膜の製造方法は何ら限定されるものではないが、例えば特開2000-300663号公報で知られるような方法で製造できる中空糸膜タイプのものが好ましい。例えば、該特許文献に開示されているポリエーテルスルホン(4800P、住友化学社製)16質量部とポリビニルピロリドン(K-90、BASF社製)5質量部、ジメチルアセトアミド74質量部、水5質量部を混合溶解し、脱泡したものを製膜溶液として、50%ジメチルアセトアミド水溶液を芯液として使用し、これを2重管オリフィスの外側、内側より同時に吐出し、50cmの空走部を経て、75℃、水の凝固浴中に導き中空糸膜を形成し、水洗後まきとり、10000本束ねたところで筒状ポリプロピレン製フィルムに装填して27cmの長さにカットし、ウェットの中空糸膜を製造し、得られたウェットの中空糸膜を60℃のエアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から20時間通風することによる乾燥が例示できる。

#### 【0029】

上記のごとく、本発明の選択透過性分離膜は、その構成成分である上記のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとを溶媒に溶解した製膜溶液を用いた湿式製膜法で製造されるが、該溶媒としては両成分を溶解することのできるジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系やジメチルスルホキサイド等のスルホキサイド系の極性溶媒が用いられる。また、10質量%以下であれば水やアルコール等のポリスルホン系高分子に対する非溶媒を併用しても良い。このことによりポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの相分離の制御ができる。

#### 【0030】

本発明の選択透過性分離膜は、上記組成よりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6~7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、15分後のアルブミンの漏出係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のア

アルブミンの漏出量 [B] が 0.005 以上 0.04 未満であることが好ましい（要件 1）。15 分後のアルブミンの漏出量は 0.01 以上 0.09 以下がより好ましく、0.01 以上 0.08 以下がさらに好ましい。一方、2 時間後のアルブミンの漏出量は 0.005 以上 0.035 以下がより好ましく、0.005 以上 0.03 以下がさらに好ましい。15 分後および 2 時間後のアルブミンの漏出量がそれぞれ 0.1 および 0.04 を超えた場合は、有用タンパク質であるアルブミンの透過率が高くなり、患者に対する負担が大きくなる可能性がある。一方、15 分後および 2 時間後のアルブミンの漏出量がそれぞれ 0.01 および 0.005 未満では、アルブミンの透過率が低い点では好ましいが、 $\alpha$ 1 マイクログロブリン等の尿毒症物質を効率よく除去できない可能性がある。

#### 【0031】

アルブミンは生体にとって有用なタンパク質であり、臨床においては血液透析治療 1 回（除水量 3 L）あたりのアルブミン漏出量は 3 g 以下が適当と考えられている。アルブミン漏出量が多すぎると、食事摂取量の少ない患者では低アルブミン血症などの障害を引き起こす可能性がある。したがって、血液透析 1 回あたりのアルブミン漏出量は 2.5 g 以下がより好ましく、2.0 g 以下がさらに好ましく、1.5 g 以下がよりさらに好ましい。逆に、生体内にはアルブミンに結合する毒素の存在も知られており、アルブミン漏出量が少なすぎても、種々の障害を引き起こすことがある。したがって、透析治療 1 回あたりのアルブミン漏出量は 0.05 g 以上が好ましく、0.1 g 以上がより好ましく、0.15 g 以上がさらに好ましい。

#### 【0032】

また、本発明においては、2 時間後のアルブミンの漏出量 [B] が 15 分後のアルブミンの漏出量 [A] より小さいことがより好ましい実施態様である（要件 2）。該要件を満たすことにより本発明の効果が顕著に発現できる。さらに、請求項 3 に記載のごとく 15 分後のアルブミンの漏出量 [A] と 2 時間後のアルブミンの漏出量 [B] の関係が、 $[B] / [A] = 0.1 \sim 0.4$  を満足することがさらに好ましい実施態様である（要件 3）。 $[B] / [A] = 0.15 \sim 0.38$  がより好ましい。 $[B] / [A]$  が 0.4 を超えた場合は、有用タンパク質であるアルブミンの透過率が高くなり、患者に対する負担が大きくなることがある。一方、 $[B] / [A]$  が 0.1 未満では、 $\alpha$ 1 マイクログロブリン等の尿毒症物質を効率よく除去できなくなる可能性がある。

#### 【0033】

本発明においては、 $\alpha$ 1 マイクログロブリン（分子量 33,000）のクリアランスが  $15 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以上であることが好ましい実施態様である（要件 4）。 $\alpha$ 1 マイクログロブリンのクリアランスが小さすぎると、分子量 30,000 程度の物質の除去量が少ないと、透析合併症の予防効果やかゆみ・痛みといった臨床症状の改善効果を得られないことがある。したがって、 $\alpha$ 1 マイクログロブリンのクリアランスは  $18 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以上がより好ましく、 $21 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以上がさらに好ましく、 $27 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以上が特に好ましい。また、 $\alpha$ 1 マイクログロブリンの除去性を高める意味でクリアランスは大きい方が好ましいが、クリアランスを大きくしすぎると有用タンパクであるアルブミンの漏出量を抑えることが難しくなるので、 $\alpha$ 1 マイクログロブリンのクリアランスは  $100 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以下が好ましく、 $80 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以下がより好ましく、 $60 \text{ ml/min} (1.0 \text{ m}^2)$  以下がさらに好ましい。

#### 【0034】

慢性腎不全患者の血液処理において、有用なタンパク質であるアルブミンの漏れを最小限に抑えることが重要であるが、これを抑えると、一方で $\alpha$ 1 マイクログロブリンなどの除去率が非常に低下してくる。その適正なバランスを持たせるために、選択透過性分離膜の性能について検討すると、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット 30%、総タンパク濃度 6 ~ 7 g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した 37 °C の牛血液を  $200 \text{ ml/min}$  、

ろ過流量  $20 \text{ ml/m in}$  で流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数が0.03以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの篩い係数が0.005以上0.03未満の範囲に収まるような特徴を有する選択透過性分離膜とすることが最適な条件であることを見出した。このような最適な条件を備えた分離膜を製造するためには、各種の材料、その仕様、製造プロセス、乾燥条件などが起因するが、この分離膜の構造的な特徴と、アルブミンの関係を解析するのも一つの手法である。

#### 【0035】

本発明の分離膜の有する特性の最も典型的な構造の特徴の一つである中空糸膜の内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合  $[C]$  と外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合  $[D]$  の関係における  $[D]/[C]$  と、15分後のアルブミン篩い係数  $[A]$  と2時間後のアルブミン篩い係数  $[B]$  との関係を表わしたもののが図2である。これによると、本発明の請求項10で特定している  $[D]/[C]$  が1.1倍以上になると、アルブミン篩い係数  $[A]$  に関しては、実施例1～3においては、所定の0.03以上0.1以下と、0.005以上0.03未満の範囲に適正に収まり、アルブミンと  $\alpha 1$  マイクログロブリンとのバランスの取れた、安定した分離膜が得られる。もちろん、ポリビニルピロリドンの分子量、分離膜中の存在量・存在割合などが、そのアルブミン篩い係数に影響するものと考えられるが、本件実施例において検証した範囲では、 $1.1 < [D]/[C]$  という点が、アルブミン篩い係数が所定の範囲に収まるという点で、大きな影響を与えている要因の一つであることが容易に理解できる。

#### 【0036】

同様に、アルブミン篩い係数の比である  $[B]/[A]$  とポリビニルピロリドン存在比である  $[D]/[C]$  の関係を調べると（図3参照）、本件実施例1～3においては、 $1.1 < [D]/[C]$  において、 $[B]/[A]$  が、0.1～0.4の範囲に適性に収まるが、比較例1～6においては、分布が大きく外れるということは、 $[A]$  と  $[B]$  の較差に大きな不安定な分布があるために、品質が安定していないということを示す指標ともなる。

#### 【0037】

この  $[D]/[C]$  と、 $\alpha 1$  マイクログロブリンクリアランスとの関係を定量的に解析したのが、図4である。やはり、 $[D]/[C] = 1.1$  を起点にして、その分布が本件実施例1～3では、 $\alpha 1$  マイクログロブリンのクリアランスが  $15 \text{ ml/m in}$  ( $1.0 \text{ m}^2$ ) という安定した領域に集中する傾向にある。一方、比較例1～6においては、 $\alpha 1$  マイクログロブリンクリアランスの分散状態が大きく、これは品質の不安定な分離膜が得られていることを示唆する。これらの図2～4より、本発明の実施例1～3を総合的に判断すれば、本件発明の各請求項で特定するアルブミン篩い係数の範囲、 $\alpha 1$  マイクログロブリンの限定量、ポリビニルピロリドンの存在割合の各限定事項は、技術事項として、必須要件であるばかりでなく、臨界的な技術的意味を有する範囲であることが容易に理解できる。

#### 【0038】

さらに、図5は、 $[D]/[C]$  と、 $\alpha 1$  マイクログロブリン吸着量との関係を定量的に解析したものである。 $\alpha 1$  マイクログロブリン吸着は、 $[D]/[C]$  だけでなく、膜の細孔径や血液接触面の構造、たとえばミクロな凹凸など、さらに表面の親水性度が、その吸着量に影響するため、一概には言えないが、やはり  $1.1 < [D]/[C]$  という点が、 $\alpha 1$  マイクログロブリンが所定の範囲に収まるという点で、大きな影響を与えている要因の一つであることが容易に理解できる。

#### 【0039】

本発明の選択透過性分離膜を構成する主要な要件の1つである、請求項9で特定するように、血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合を20～40質量%としている。分離膜の性能を決める要因には、ポリスルホン系高分子のグレード、ポリビニルピロリドンのグレード、ポリビニルピロリドンのトータル配合量、外表面の存在量、選択透過性分離膜の製造方法などの多くの技術的要因が関与しているが、血液接触側表

面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が本発明の分離膜の性能に大きく関与している。図6には、内表面ポリビニルピロリドン(PVP)の存在割合(質量%)と、 $\alpha$ 1マイクログロブリン吸着量との関係を示す。本件請求項5では、 $\alpha$ 1マイクログロブリン(MG)吸着量が $2.0 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ であることを規定している。このような選択透過性分離膜の性能を表わす要因の1つとして、血液接触側表面最表層におけるPVPの存在割合を $20 \sim 40$ 質量%と特定することが重要であることを明示している。このように図6は、選択透過性分離膜に要求される性能の1つである $\alpha$ 1MG吸着量が選択透過性分離膜の物質または構造を特定するPVPの存在割合と密接な関係にあることも定量的に明らかにしている。

#### 【0040】

本発明において、選択透過性分離膜に上記した蛋白質分離の選択性バランスを付与する方法は限定されないが、本発明における血液浄化用中空糸膜は、内表面にスキン層を有し、外表面に向かって孔径が拡大するいわゆる非対称構造を有することが好ましい。さらに、スキン層の厚みは $0.1 \sim 1.2 \mu\text{m}$ 未満であることが好ましい(要件6)。実質の分離活性層であるスキン層の厚みは薄い方が、溶質の移動抵抗が小さくなるため好ましく、 $1.1 \mu\text{m}$ 以下がより好ましく、 $1.0 \mu\text{m}$ 以下がさらに好ましい。しかし、スキン層の厚みが薄すぎると、潜在的な細孔構造の欠陥が顕在化しやすくなり、有用タンパクであるアルブミンの漏出を抑えることができなくなるとか、耐圧性を確保するのが難しくなるなどの問題が発生することがある。したがって、スキン層厚みは $0.2 \mu\text{m}$ 以上が好ましく、 $0.3 \mu\text{m}$ 以上がより好ましく、 $0.4 \mu\text{m}$ 以上がさらに好ましい。

#### 【0041】

また、前記の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が $10 \sim 18$ 質量%であり、内部液がアミド系溶剤を $30 \sim 60$ 質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より $30 \sim 60^\circ\text{C}$ 低くし、かつその液温が $0 \sim 40^\circ\text{C}$ である条件で吐出することも好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドン比率としては $12.0 \sim 17.5$ 質量%がより好ましく、 $13.0 \sim 17.5$ 質量%がさらに好ましい。内部液のアミド系溶剤量は $32 \sim 58$ 質量%がより好ましく、 $34 \sim 56$ 質量%がさらに好ましく、 $35 \sim 54$ 質量%がよりさらに好ましい。内部液の液温を製膜溶液の液温の差は $30 \sim 60^\circ\text{C}$ がより好ましく、 $30 \sim 55^\circ\text{C}$ がさらに好ましく、 $35 \sim 50^\circ\text{C}$ がよりさらに好ましい。内部液の液温は $0 \sim 35^\circ\text{C}$ がより好ましく、 $5 \sim 30^\circ\text{C}$ がさらに好ましく、 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ がよりさらに好ましい。これらの条件を選ぶことにより選択透過性分離膜のスキン層厚み、内表面のポリビニルピロリドン存在割合、平均孔径や孔径分布等の内表面特性が最適化され蛋白質の選択性が向上し、本発明の選択透過性分離膜が具備すべき必要特性が達成できる。

#### 【0042】

また、内部液の温度を前記範囲に設定することにより、内部液をノズルより吐出した際、溶け込んでいた溶存気体が気泡となって発生するのを抑制できる。すなわち、内部液中の溶存気体の気泡化を抑制することにより、ノズル直下での糸切れや、ノブの発生を抑えるという副次効果も有する。

#### 【0043】

内部液の液温と製膜溶液の液温に温度差を付ける方法も限定されないが、チューブインオリフィス型ノズルとして内部液タンクからノズルまでの配管およびノズルブロック内に熱交換器が設けられ製膜溶液の温度とは別個に液温調整ができる内部液熱媒循環型ブロックを用いるのが好ましい実施態様である。

#### 【0044】

また、前記の蛋白質の選択性のバランスを付与する達成手段として、ポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることが挙げられる(要件8)。本発明においては選択透過性分離膜中に存在するポリビニルピロリドンの血液通過による膨潤効果により、上記の蛋白質の選択性のバランスを付与することをその達成手段の一つの要素としている。すなわち

、治療開始時は蛋白質の透過性を高くしておき、透析の進行による血液の通過にともなって選択透過性分離膜中のポリビニルピロリドンの膨潤が進行することによりアルブミンの透過性を低減させて蛋白質分離の選択性を向上させるという効果を利用している。ポリビニルピロリドンが架橋されるとポリビニルピロリドンの分子運動性や血液による膨潤性が低下するので該作用機能が低下し蛋白質分離の選択性が低下することがある。

#### 【0045】

本発明において、不溶分の含有率は、選択透過性分離膜中に存在する全ポリビニルピロリドンに対して30質量%以下が好ましい。25質量%以下がより好ましく、20質量%以下がさらに好ましく、15質量%以下がよりさらに好ましく、10質量%以下が特に好ましく、5質量%未満が最も好ましい。該不溶分の含有率はポリビニルピロリドンの架橋度の尺度であり、不溶分の含有率が30質量%を超えた場合は、選択透過性分離膜中に存在するポリビニルピロリドンの架橋が進行しているということであり、上記の作用機能が低下し蛋白質の選択性の低下や、選択透過性分離膜の血液適合性低下につながることがある。ただし、本願発明の選択透過性分離膜は、乾燥後の含水率を1～10質量%に保つのが好ましいため、照射滅菌時にわずかに存在する水分の影響によりある程度の架橋反応が起こる。また、極わずかに架橋（不溶化）させることにより、血液通液時の残血等に悪影響を及ぼさず、かつ溶出物量を減ずるという副次的な効果を発現することができる。したがって、不溶分の含有率は0.1質量%以上が好ましく、0.2質量%以上がより好ましく、0.3質量%以上がさらに好ましく、0.5質量%以上がよりさらに好ましい。

#### 【0046】

上記の不溶分の含有量は、簡易的には選択透過性分離膜をジメチルホルムアミドに浸漬し溶解させて得られる溶液の不溶分の有無により判断ができる。すなわち、選択透過性分離膜10gを100mlのジメチルホルムアミドに溶解して目視で観察して不溶分が見えないものを非架橋と判定する。

#### 【0047】

本発明においては、選択透過性分離膜の膜厚が25～45μmであることが好ましい（要件7）。膜厚が薄すぎると、耐圧性が低下することがある。また、選択透過性分離膜の腰が弱くなりモジュールの組み立て性が低下するという課題にもつながることがある。したがって、膜厚は26μm以上がより好ましく、27μm以上がさらに好ましい。一方、膜厚が厚すぎると、α1マイクログロブリンのクリアランの低下やポリビニルピロリドンの溶出量増大につながる。また、膜厚の増大に伴いモジュールを大きくする必要があるなど、例えば、中空糸膜の場合、モジュールがコンパクトであるというメリットを損なうおそれがある。したがって、膜厚は40μm以下がより好ましく、35μm以下がさらに好ましく、33μm以下がよりさらに好ましい。

#### 【0048】

本発明においては、選択透過性分離膜の血液接触側表面（内表面）の最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が20～40質量%であることが好ましい（要件9）。20質量%未満では、中空糸膜内表面の親水性が低く血液適合性が悪化し中空糸膜表面で血液の凝固が発生しやすくなり、凝固した血栓による中空糸膜の閉塞が発生し中空糸膜の分離性能が低下したり、血液透析に使用した後の残血が増えたりすることがある。中空糸膜内表面の最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、21質量%以上がより好ましく、22質量%以上がさらに好ましく、23質量%以上がよりさらに好ましい。一方、40質量%を超えた場合は、血液に溶出するポリビニルピロリドン量が増大し、該溶出したポリビニルピロリドンによる長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。中空糸膜内表面の最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は38質量%以下がより好ましく、36質量%以下がさら好ましい。

#### 【0049】

また、血液適合性は血しょうタンパクの吸着量によっても影響を受ける。すなわち、親水性の蛋白質である血しょうタンパクが、選択透過性分離膜の血液接触側表面に吸着されることにより、表面の親水性が増し血液適合性が向上する。本発明においては、臨床症状

(かゆみ・痛み) 改善効果および選択透過性分離膜の血液適合性の程度を代替するものとして、血しょうタンパク中の $\alpha$ 1マイクログロブリン(分子量33,000)の吸着量が2.0~20mg/m<sup>2</sup>であることが好ましい(要件5)。また、 $\alpha$ 1マイクログロブリンは、血液(血しょう)中で免疫グロブリン(分子量10万以上)と結合しやすい性質を有する。免疫グロブリンに結合した $\alpha$ 1マイクログロブリンは選択透過性分離膜の細孔よりも大きくなるため、篩い効果だけでは十分に除去しきれない問題がある。そのため、臨床症状の改善効果を高める目的で、選択透過性分離膜への吸着という効果により除去量を高めるのが本発明の別の態様である。 $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量が少なすぎると、血液適合性の低下や臨床症状改善効果が不足することがある。したがって、該吸着量は2.5mg/m<sup>2</sup>以上がより好ましく、3.0mg/m<sup>2</sup>以上がさらに好ましく、3.5mg/m<sup>2</sup>以上がよりさらに好ましい。逆に、該吸着量が多すぎると、有効細孔径の減少につながり、ひいては中分子量物質~低分子量タンパクの除去性が低下する可能性がある。したがって、該吸着量は19mg/m<sup>2</sup>以下がより好ましく、18mg/m<sup>2</sup>以下がさらに好ましく、17mg/m<sup>2</sup>以下がよりさらに好ましい。

#### 【0050】

該 $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量を上記範囲にするためには、前述の内表面の最表層ポリビニルピロリドンの存在割合の最適化が大きく寄与している。その他、内表面の表層の形態によっても影響を受ける。これらの特性を付与する方法は限定されないが、例えば、前述および後述の製造条件を組み合わせることにより達成することができる。特に、内部液の液温の影響を大きく受ける。従って、前述の内部液の液温を製膜溶液の液温より30~60℃低くし、かつその液温が0~40℃である条件で吐出することが重要である。このことにより、内表面の最表層面ポリビニルピロリドンの存在割合が最適化される。さらに、上記条件において製膜時のドラフト比を高めることで、内表面の表層に中空糸膜の長手方向に連続した筋状のミクロの凹凸が形成される。このミクロの凹凸により、内表面の表面積が増大し吸着量が最適化される。加えて、 $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量は中空糸膜の内表面のポリビニルピロリドンの配向度の影響を受ける。配向度が高い方が吸着量が増大する。従って、図1に示すように、製膜時のチューブインオリフィスノズル内の製膜溶液の剪断応力を $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^8$  s<sup>-1</sup>の範囲にすることが好ましい実施態様である。剪断応力が小さすぎる場合には、中空糸膜内表面のポリビニルピロリドンの配向度が小さくなるため $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量が減少する可能性がある。したがって、ノズル内での剪断応力は $5 \times 10^4$  s<sup>-1</sup>以上がより好ましく、 $1 \times 10^5$  s<sup>-1</sup>以上が更に好ましく、 $5 \times 10^5$  s<sup>-1</sup>以上がより更に好ましい。また、剪断応力が大きすぎる場合には、中空糸膜内表面のポリビニルピロリドンの結晶化が進行し、溶質の透過性が低下する可能性がある。したがって、剪断応力は $5 \times 10^7$  s<sup>-1</sup>以下がより好ましく、 $1 \times 10^7$  s<sup>-1</sup>以下がさらに好ましく、 $5 \times 10^6$  s<sup>-1</sup>以下がよりさらに好ましい。また、同様に製膜原液が剪断応力を受ける時間を規定することも重要な要件である。剪断応力時間は $1 \times 10^{-5} \sim 0.1$  secが好ましい。より好ましくは $5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-2}$  sec、さらに好ましくは $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-2}$  secである。これらの要件を達成するための具体的なノズル形状としては、製膜原液吐出孔の最大外径が100~700μm、ランド長が0.1~5mmであることが好ましい。最大外径は150~600μmがより好ましく、180~550μmがさらに好ましく、200~500μmがよりさらに好ましい。このようなノズルを用いることにより、ノズル内で剪断を受けた製膜原液が、ノズルより吐出後、適度に配向し、かつ血液接触表面にミクロな凹凸を形成することが可能となる。

#### 【0051】

また、該 $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量は、中空糸膜の血液接触側表面の荷電状態の影響も受ける。本発明においては、中空糸膜の製造に用いる水はRO水を用いることが効果的である。例えば、中空糸膜の洗浄工程において、RO水を使用することで、膜に付着している帶電性物質を効率よく除去することができる。当然のことながら、RO水にはイオン性物質は含有されていないので、イオンが膜に吸着することもない。使用するRO水

は比抵抗が0.3～2MΩcmのものが好ましく、さらには0.4～1.9MΩcmのものが好ましい。

#### 【0052】

前記 $\alpha$ 1マイクログロブリンの吸着量は、血液適合性の向上のみでなく $\alpha$ 1マイクログロブリンの除去に対しても寄与しており、透析合併症の予防効果やかゆみ・痛みといった臨床症状の改善効果にも好結果を及ぼすものと思われる。

#### 【0053】

本発明においては、選択透過性分離膜の血液接触側表面の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が5～20質量%であることが好ましい（要件10）。7～18質量%がより好ましい。上記のごとく選択透過性分離膜における血液接触側表面の最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、血液適合性の点より高い方が好ましいが、該存在割合が増加すると血液へのポリビニルピロリドンの溶出量が増大するという二律背反の現象となる。したがって、中空糸膜内表面近傍のポリビニルピロリドンの存在割合は、19質量%以下がより好ましく、18質量%以下がさらに好ましい。また、中空糸膜内表面近傍のポリビニルピロリドンの存在割合が少なすぎると、最表層へのポリビニルピロリドンの供給が行われないため、溶質除去性能や血液適合性の経時安定性が低下する可能性がある。したがって、中空糸膜内表面近傍のポリビニルピロリドンの存在割合は、6質量%以上がより好ましく、7質量%以上がさらに好ましい。該要件を取り入れることにより上記の二律背反の現象を打破し上記現象の最適化を従来技術で到達できなかった高度なレベルで達成するための要因であり、本発明の新規な特徴の一つである。すなわち、血液適合性を支配する選択透過性分離膜の最表層のポリビニルピロリドンの存在割合を血液適合性が発現できる最低のレベルに設定した。ただし、該最表層の存在割合では、初期の血液適合性は満足できるが長期透析をすると該最表層に存在するポリビニルピロリドンが少しずつであるが血液に溶出していき、透析の経過とともに段々と血液適合性が低下していくという課題が発生する。本発明は、該課題を表面近傍層に存在するポリビニルピロリドンの最表層への移動により補給することで解決するという技術思想により完成したものである。従って、血液接触側表面の表面近傍層のポリビニルピロリドンの存在割合が5質量%未満では血液適合性の持続性の低下を抑えることが不十分となる可能性がある。一方、20質量%を超えた場合は、血液に溶出するポリビニルピロリドンの量が増大し長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。

#### 【0054】

本発明においては、選択透過性分離膜における血液接触側と反対側表面の最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が25～50質量%であり、かつ内表面の最表層面のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上であることが好ましい実施態様である（要件11）。血液接触側と反対側表面（外表面）の最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。したがって、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は27質量%以上がより好ましく、29質量%以上がさらに好ましく、31質量%以上がよりさらに好ましい。また、乾燥膜の場合、プライミング性が悪化することがある。逆に、外表面のポリビニルピロリドンの存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことにつながるとか、膜を乾燥させた時に該表面に存在するポリビニルピロリドンが介在し、中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。外表面におけるポリビニルピロリドンの存在割合は43質量%以下がより好ましく、41質量%以下がさらに好ましく、39質量%以下がよりさらに好ましい。

#### 【0055】

また、血液接触側と反対側表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。ポリビニルピロリドンの存在割合は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、ポリ

ビニルピロリドンの存在割合が高くなるに従い、中空糸膜の収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロなしわが発生したり、中空糸膜が破断することがある。内表面側にしわが入ると、例えば、血液透析に使用した場合、血液を流したときに血中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題につながる可能性がある。このような理由から、外表面側のポリビニルピロリドンの存在割合を高くするのが好ましい。さらに、本発明の中空糸膜は、内表面にち密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を有している。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。そのあたりの影響も加味すると、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。より好ましくは、1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は高い方が好ましいが、2.0倍を超えるとポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの含量が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキシンの逆流入、ポリビニルピロリドン溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

#### 【0056】

血液接触側表面最表層と血液接触側表面近傍層に関して、詳細にその二層の違いをみると、親水性高分子の濃度差による二層構造であり、選択透過性分離膜は一般に、血液接触側表面のスキン層（ち密層）から反対側表面に向かうに従い、孔径が拡大する傾向にあるから、最表層部分と表面近傍部分で密度差のある二層構造となることもある。この各層の厚み及びその境界線は、選択透過性分離膜の製造条件により任意に変わるものであり、また、その層の構造は性能にも多少なりとも影響する。そうすると、溶媒交換による中空糸膜の製造工程から推測しても、最表層と表面近傍層がほとんど同時に、しかも両層が隣接して製造されている事情からすれば、一応二層が形成されることは認識できても、境界は鮮明に線引きできるようなものではなく、二層にまたがる親水性高分子の存在量の分布曲線をみると、連続線でつながるような場合が多く、ポリビニルピロリドンにおいて親水性高分子の存在量の分布曲線に断層ができるために、材料挙動の違う不連続な2つの層ができると仮定することは技術的に無理があろう。ポリビニルピロリドンの存在量を最表層で20～40質量%、表面近傍層のそれを5～20質量%ということが最適範囲として一応規定しているが、ポリビニルピロリドンが表面近傍層から最表層へと拡散移動するという機構からすれば、例えば、最表層が40質量%で表面近傍層が5質量%というような設計では機能上十分に作用しないこともありうる。要するに、二層に存在する単純なポリビニルピロリドンの存在量の較差に着目して設計することも重要である。その適正な較差値としては、両者のポリビニルピロリドンの存在量に表わす質量%で示す数値を算定の根拠にして、例えば、最表層と表面近傍からなる二層間に、1.1倍以上ということを、二層間のポリビニルピロリドンの存在量の質量%の差で換算して算定すれば、二層のポリビニルピロリドンの存在割合（含有量）の単純な差を、1～35質量%程度に、最適には5～25質量%程度の差の違いがあれば、ポリビニルピロリドンが表面近傍層から最表層へと拡散移動が円滑にできるものといえる。例えば、最表層を32質量%とすると、表面近傍層は、7～27質量%程度の範囲にあることになり、これは1.1～1.0倍という程度の要件を満たすことになる。

#### 【0057】

なお、上記ポリビニルピロリドンの選択透過性分離膜最表層の存在割合は、後述のごとくESCA法で測定し算出したものであり、選択透過性分離膜の最表層部分（表層からの深さ数Å～数十Å）の存在割合の絶対値を求めたものである。通常は、ESCA法では、表面より深さが10nm（100Å）程度までのポリビニルピロリドン含量を測定可能である。また、表面近傍層のポリビニルピロリドンの存在割合は、表面赤外分光法（ATR

法)によって測定したもので、ATR法(表面近傍層)では、表面より深さ1000~1500nm(1~1.5μm)程度までのポリビニルピロリドン含有量を測定可能である。両存在割合は、その存在位置を異にしている。もちろん、最表層および表面近傍層を表面からどの程度の深さのものまでを認識し、その対象にするかは、選択透過性分離膜の種類、構造およびグレードなどにより決まるものであり、その点に留意して上記の深さの範囲内において任意に決定することができる。

#### 【0058】

血液接触側表面および反対側表面のポリビニルピロリドンの存在割合は、ポリビニルピロリドンの分子量にも関係することがある。例えば、分子量120万程度という高い分子量のポリビニルピロリドンを使用した場合より、分子量45万程度の低い分子量のポリビニルピロリドンを使用すると、凝固において、ポリビニルピロリドンの溶解性や溶出量が大きいことや、拡散移動が大きいという理由などにおいて、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの平均質量割合1~20質量%という存在割合に比較して、最表層部分20~40質量%および表面近傍部分5~20質量%というように、相対的に高いポリビニルピロリドンの濃度のものが製造できるという傾向にある。例えば、ポリスルホン系高分子80質量%に、分子量90万のポリビニルピロリドン15質量%および分子量4.5万程度のポリビニルピロリドン5質量%という分子量の異なるものを併用して製造する選択透過性分離膜も、その二層のポリビニルピロリドンの存在割合および性能に影響すること、この観点から選択透過性分離膜を設計することも本発明の範疇に属する。

#### 【0059】

本発明における上記要件5、9、10および11を達成する方法としては、例えば、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を前記した範囲にすることや、選択透過性分離膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。具体的には、選択透過性分離膜内表面側に形成されるち密層において最表層部分と表面近傍部分で密度差のある2層構造とするのが好ましい。すなわち、詳細な理由はわからないが、製膜溶液中のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンの質量割合および内部液濃度と温度を後述するような範囲にすることにより、中空糸膜内表面の最表層部分と表面近傍部分の凝固速度および/または相分離速度に差が生じ、かつポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンの溶媒/水への溶解性の違いが上記要件の特性を発現するのではないかと考える。また、要件9に対しては乾燥条件の適正化が重要なポイントである。すなわち、湿潤状態の中空糸膜を乾燥する際、水に溶解しているポリビニルピロリドンは水の移動に伴い、中空膜内部より表面側に移動する。ここで、後述するような乾燥条件を用いることにより、水の移動にある程度の速度を持たせ、かつ中空糸膜全体で移動速度を均一にすることができる、中空糸膜内部のポリビニルピロリドンは斑なく速やかに両表面側に移動する。膜面からの水の蒸発は中空糸膜内表面側よりも外表面側からの方がより多くなるので、したがって外表面側に移動するポリビニルピロリドンの量が多くなり本願発明の選択透過性分離膜の特徴である要件9を達成できるものと推測する。また、要件9を達成することに対しては、中空糸膜の洗浄方法や条件も重要であり最適化が望ましい。

#### 【0060】

本発明においては、選択透過性分離膜における血液接触側と反対表面の開孔率が25~35%であることが好ましい実施態様である(要件12)。27~33%がより好ましい。開孔率が25%未満では、選択透過性分離膜を中空糸膜として展開する場合に中空糸膜内での中空糸膜間の固着が起こりやすくなる可能性がある。開孔率が大きすぎると、選択透過性分離膜の空隙率が大きくなるため、所期のバースト圧を得ることが難しくなり、有用タンパクであるアルブミン等の漏出を抑えきれない可能性がある。

#### 【0061】

開孔率を上記範囲にすることの方法は限定されないが、例えば特許文献6に記載の方法に準じて実施する方法が挙げられる。ただし、該方法で実施した場合は、膜強度が低くなり血液リーク等の課題につながるという可能性を有している。従って、選択透過性分離膜のバースト圧が0.5MPa以上という本発明における好ましい実施態様(要件13)がクリア

できないので、この課題解決のための方策の導入が必要になる。なお、選択透過性分離膜のバースト圧とは、中空糸膜よりなる選択透過性分離膜をモジュールにしてからの選択透過性分離膜の耐圧性能の指標で、中空糸膜内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸が内部圧に耐えきれずに破裂（バースト）したときの圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生が少なくなるので0.5 MPa以上が好ましく、0.55 MPa以上がさらに好ましく、0.6 MPa以上がよりさらに好ましい。バースト圧が0.5 MPa未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることに主眼を置き、膜厚を上げすぎたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0 MPa未満が好ましい。より好ましくは、1.7 MPa未満、さらに好ましくは1.5 MPa未満、よりさらに好ましくは1.3 MPa未満、特に好ましくは1.0 MPa未満である。

#### 【0062】

上記特性は、従来公知の膜強度等のマクロな特性により支配される血液リーク特性では長期透析における中空糸膜の安全性を十分に証明することができないという知見に基づいて見出したものである。すなわち、血液浄化器に用いられる中空糸型の選択透過性分離膜（以下、単に中空糸膜と称する）の物理的性質について検討した結果、通常、血液浄化に用いる中空糸膜は、製品となる最終段階で、中空糸膜や血液浄化器の欠陥を確認するため、中空糸膜内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、血液浄化器は不良品として廃棄あるいは欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液浄化器の保証耐圧（通常500 mHg）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常の加圧リークテストで検出できない中空糸膜の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの元になっていることを本発明者らは見出した。上記事象に関して鋭意検討したところ、臨床使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生につながる潜在的な糸の欠陥は、通常の加圧エアリークテストにおける圧力では検出することができず、より高い圧力が必要であり、また中空糸膜の偏肉糸の混入を抑えることが、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効であることを見出し、本発明に至った。

#### 【0063】

本発明は、従来公知の膜強度等のマクロな特性では中空糸膜の安全性を十分に保証することができないという知見に基づいて見出したものである。すなわち、本発明の中空糸膜においては、 $\alpha_1$ マイクログロブリンに代表される分子量3万程度の物質の透過性を向上させるために、膜厚およびスキン層を非常に薄くしている。そうすると、中空糸膜が潜在的に擁する欠陥（ピンホール、傷など）が特に臨床使用時に顕在化する可能性がある。本発明では、安全性を確保するために、マクロな特性に加え、上記したような潜在的な欠陥を無くすことが極めて重要である。

#### 【0064】

血液浄化器用として用いる場合は、上記のごとくバースト圧が0.5 MPa以上の中空糸膜よりなることおよび該血液浄化器の透水率が $150 \text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上であることが好ましい。透水率が $150 \text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 未満では透析効率が低下することがある。透析効率を上げるために細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。従って、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものであることが好ましい。より好ましい透水率の範囲は $200 \text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $250 \text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $200 \text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。

$\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$  以下が好ましい。より好ましくは  $1500\text{m}1/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$  以下、さらに好ましくは  $1000\text{m}1/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$  以下、よりさらに好ましくは  $800\text{m}1/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$  以下、特に好ましくは  $500\text{m}1/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$  以下である。

#### 【0065】

上記のバースト圧を  $0.5\text{MPa}$  以上にする方法は限定されないが、中空糸膜の偏肉度を小さくすることも重要であり好ましい実施態様である（要件14）。本発明における偏肉度とは、血液浄化器中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りのことであり、最大値と最小値の比で示す。本発明では100本の中空糸膜の最小の偏肉度は  $0.6$  以上であることが好ましい。100本の中空糸膜に1本でも偏肉度  $0.6$  未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が臨床使用時のリーク発生につながることがあるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度は高い方が、膜の均一性が増し潜在欠陥の顕在化が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは  $0.7$  以上、さらに好ましくは  $0.8$  以上、よりさらに好ましくは  $0.85$  以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークが起こりやすくなる可能性がある。

#### 【0066】

また、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が  $0.3\text{~}1.0\mu\text{m}^2$  であることもバースト圧を高めるために有効であり好ましい実施態様である。平均孔面積は  $0.4\text{~}0.9\mu\text{m}^2$  がより好ましい。平均孔面積が  $0.3\mu\text{m}^2$  よりも小さい場合には、膜全体の細孔径が小さくなるので透水性や溶質透過性が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。逆に、平均孔面積が  $1.0\mu\text{m}^2$  を超える場合には、細孔径や中空糸膜の空隙率が大きくなりすぎ、バースト圧が低下することがある。

#### 【0067】

本発明においては、上記特性を付与する方法も限定されないが、例えばチューブインオリフィス型ノズルのノズル幅の最大値と最小値との比を  $1.00$  以上  $1.11$  以下にすることが好ましい実施態様である。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、製膜溶液を吐出する環状部と、その内側に内部液となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記製膜溶液を吐出する外側環状部の幅をさす。このスリット幅のバラツキを小さくすることで、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比を  $1.00$  以上  $1.11$  以下とし、最大値と最小値の差を  $10\mu\text{m}$  以下とすることがより好ましく、  $7\mu\text{m}$  以下とすることがさらに好ましく、よりさらに好ましくは  $5\mu\text{m}$  以下、特に好ましくは  $3\mu\text{m}$  以下である。該方法により前記の偏肉度を好ましい範囲にすることが可能となる。

#### 【0068】

また、製膜溶液をろ過精度が  $25\mu\text{m}$  以下のフィルターでろ過されたものを用いるのが好ましい実施態様である。ろ過精度が  $20\mu\text{m}$  以下のフィルターがより好ましく、  $15\mu\text{m}$  以下のフィルターがさらに好ましい。具体的には均一溶解した製膜溶液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられたフィルターを通過させるのが好ましい。ろ過処理は少なくとも1回行えば良いが、ろ過処理を何段階かにわけ、後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。なお、フィルターのろ過精度は J I S B 8 3 5 6 : 1 9 7 6 年に準じて計測し、フィルターメディアを透過した最大グラスビーズ粒径をろ過精度 ( $\mu\text{m}$ ) とする。該フィルターは上記ろ過精度を満足すればその材質や構造は限定されない。フィルターは金網フィルターが一般的に多く用いられており、平織り、綾織、平畳織、綾畳織など織り方の形状の変化、それに使用する線の太さと積層構成によりろ過能力や微小化効率が変ってくる。それらの金網フィルターと別に金属焼結フィルターというタイプがあり、粉末焼結したもの、不織布のように金属を織ることなく固めたものの大きく2種類がある。特に不織布のように金属

を織ることなく固めたものは、ミクロンオーダーのステンレス鋼纖維を均一に積層焼結したもので、纖維相互の無数の接点が金属同士接合一体化しており、目開き・抜け落ち少なく高い過精度を有する上、他の金属ろ過材より空隙率が大きい影響で、圧力損失が小さく、金網・金属粉末焼結フィルターに比べて、異物保持能力が高いので好ましい。金網フィルターでも織り方、積層法を改良するとそれに同等以上の性能が出るものも有り、排除はしない。選定ポイントは、圧力損失が低く、ろ過能力の高いものを選ぶことである。該ろ過フィルターの最適化により、ろ過効果による異物混入の抑制と共に選択透過性分離膜中のポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとの相分離の均一性が向上する。該膜中の相分離の均一性は、以下に示す中空糸膜の外表面の顕微鏡観察により判定される。

#### 【選択透過性分離膜中の相分離の均一性】

測定はリアルサーフェスピュー顕微鏡VE-7800（キーエンス社製）を用いて評価した。試料台に3mmピッチで中空糸膜を並べて両面テープで固定し、200倍の倍率で異物の存在有無をスキャンしながら総長1m分の確認を実施した。また、ボイドの観察は中空糸膜をかみそりにて斜め切りにし、切断面が上方を向くように試料台に両面テープで固定して、300倍の倍率で30視野観察してボイドの有無を確認した。

#### 【0069】

上記方法により相分離の均一性が向上するのは、製膜溶液を特定化されたフィルターでろ過する際に、製膜溶液中に存在するポリビニルピロリドンの分散不良部分がフィルター通過により分散される効果と分散不良部分が除去されることにより引き起こされているものと推測している。

#### 【0070】

以上 の方法を採用することにより選択透過性分離膜を構成する膜中におけるポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンとの相分離の均一性が向上して膜厚およびスキン層を非常に薄くしても膜中の相分離の不均一性に起因した膜強度低下の欠点部の形成が抑制され上記のバースト圧の向上につながる。

#### 【0071】

また、ノズル温度を最適化することも重要である。ノズル温度は20～90℃が好ましい。20℃未満では室温の影響を受けやすくなりノズル温度が安定せず、製膜溶液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は30℃以上がより好ましく、35℃以上がさらに好ましく、40℃以上がよりさらに好ましい。また90℃を超えると製膜溶液の粘度が下がりすぎ吐出が安定しなくなることがあるし、ポリビニルピロリドンの熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは85℃以下、さらに好ましくは80℃以下である。

#### 【0072】

また、製膜溶液の粘度が2000～6000cpsであることも好ましい実施態様である。3000～5000cpsがより好ましい。該粘度範囲に設定することにより、該溶液の搅拌効率が良くなるので、前記の相分離の均一化、ノズルからの吐出斑低減および脱泡の容易性等の効果が発現しバースト圧の向上につながる。

#### 【0073】

さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドは中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。中空糸膜をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が例えはエンボス加工されたフィルムを中空糸膜に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取

る方法を用いるのが好ましい。

#### 【0074】

また、中空糸膜中に気泡が混入するとバースト圧低下の原因となる。従って、製膜溶液への気泡混入を抑えるのもバースト圧を高くするための好ましい実施態様である。方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。製膜溶液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。例えば、溶解タンク内を-100~-760 mmHgに減圧した後タンク内を密閉し5分~30分間静置する。この操作を数回繰り返し脱泡処理を行う。減圧度が低すぎると場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためにコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分~5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果によりポリビニルピロリドンが分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

#### 【0075】

本発明においては、選択透過性分離膜を長手方向に10分割し、各々について測定した時の過酸化水素の溶出量が全ての部位で5 ppm以下であることが好ましい実施態様である（要件15）。

#### 【0076】

従来、選択透過性分離膜からの溶出物量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められている。該透析型人工腎臓装置製造承認基準においては、該膜からの溶出物量はUV吸光度で定量されている。本発明者等は該膜からの溶出挙動について、詳細な検討をした結果、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンからなる選択透過性分離膜において、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法で抽出された抽出液中には、従来公知のUV吸光度では測定できない過酸化水素が含まれていることを見出した。該過酸化水素が存在すると、例えばポリビニルピロリドンの酸化劣化を促進し、中空糸膜を保存した時に該ポリビニルピロリドンの溶出量が増加するという保存安定性が悪化する事を見出した。また、従来技術においては、いずれもが中空糸膜の特定部位について評価されたものである。例えば、モジュール組み立て等において中空糸膜を乾燥する等の処理を行うと、乾燥条件の変動等の影響により上記の過酸化水素溶出量が中空糸膜の長さ方向で大きく変動することを見出し、上記特定部位のみの評価では高度な安全性の要求に答えられないことを明らかにした。特に、本発明者らが明らかにした過酸化水素は、中空糸膜の特定部位に存在しても、その個所より中空糸膜素材の劣化反応が開始され中空糸膜の全体に伝播していくため、モジュールと用いられる中空糸膜の長さ方向の存在量が全領域に亘り、一定量以下を確保する必要がある。

#### 【0077】

本発明においては、前記した中空糸膜からの過酸化水素の溶出量が5 ppm以下であることが好ましい。4 ppm以下がより好ましく、3 ppm以下がさらに好ましい。該過酸化水素の溶出量が5 ppmを超えた場合は、該過酸化水素による酸化劣化等で前記したような保存安定性が悪化し、例えば、長期保存した場合にポリビニルピロリドンの溶出量が増大することがある。保存安定性としては、該ポリビニルピロリドンの溶出量の増加が最も顕著な現象であるが、その他、ポリスルホン系高分子の劣化が引き起こされて中空糸膜がもろくなるとか、モジュール組み立てに用いるポリウレタン系接着剤の劣化を促進し該劣化物の溶出量が増加し安全性の低下につながる可能性がある。該長期保存における過酸化水素の酸化作用により引き起こされる劣化起因の溶出物量の増加は透析型人工腎臓装置製造承認基準により設定されているUV(220-350 nm)吸光度の測定により評価できる。

#### 【0078】

本発明における過酸化水素の溶出量は、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験法に準じた方法で抽出された抽出液について定量されたものである。すなわち、該中空糸膜から任意に中空糸膜を取り出し、乾燥状態で1.0 gをはかりとる。これに100 mlのRO水を加え、70°Cで1時間抽出を行う。

### 【0079】

該過酸化水素溶出量を上記の規制された範囲に制御する方法としては、例えば、前述したごとく原料として用いるポリビニルピロリドン中の過酸化水素量を300 ppm以下にすることが有効な方法であるが、該過酸化水素は上記した中空糸膜の製造過程でも生成するので、該中空糸膜の製造条件を厳密に制御する必要がある。特に、該中空糸膜を製造する際の乾燥工程での生成の寄与が大きいので、乾燥条件の最適化が重要である。特に、この乾燥条件の最適化は、中空糸膜の長手方向の溶出量の変動を小さくすることに関して有効な手段となる。

### 【0080】

また、過酸化水素の発生を抑制する他の方法として、製膜溶液を溶解する際、短時間に溶解することも重要な要件である。そのためには、通常、溶解温度を高くすることおよび／または搅拌速度を上げればよい。しかしながら、そうすると温度および搅拌線速度、剪断力の影響によりポリビニルピロリドンの劣化・分解が進行してしまう。事実、発明者らの検討によれば、製膜溶液中のポリビニルピロリドンの分子量は溶解温度の上昇に従い、分子量のピークトップが分解方向に移動（低分子側にシフト）したり、または低分子側に分解物と思われるショルダーが現れる現象が認められた。以上より原料の溶解速度を向上させる目的で温度を上昇させることは、ポリビニルピロリドンの劣化分解を促進し、ひいては選択透過性分離膜中にポリビニルピロリドンの分解物をブレンドしてしまうことから、例えは、得られた中空糸膜を血液浄化に使用する場合、血液中に分解物が溶出するなど、製品の品質安全上、優れたものとはならなかった。そこで、ポリビニルピロリドンの分解を抑制する目的で低温で原料を混合することを試みた。低温溶解とはいっても氷点下となるような極端な条件にするとランニングコストもかかるため、通常5°C以上70°C以下が好ましい。60°C以下がより好ましい。しかし、単純に溶解温度を下げる溶解時間の長時間化によるポリビニルピロリドン劣化分解、操業性の低下や設備の大型化を招くことになり工業的に実施する上では問題がある。

### 【0081】

低温で時間をかけずに溶解するための溶解条件について検討を行った結果、溶解に先立ち糸溶液を構成する成分を混練した後に溶解させることができることを見出し本発明に到達した。該混練はポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶媒等の構成成分を一括して混練しても良いし、ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子とを別個に混練しても良い。前述のごとくポリビニルピロリドンは酸素との接触により劣化が促進され過酸化水素の発生につながるので、該混練時においても不活性ガスで置換した雰囲気で行う等、酸素との接触を抑制する配慮が必要であり別ラインで行うのが好ましい。混練はポリビニルピロリドンと溶媒のみとしてポリスルホン系高分子は予備混練をせずに直接溶解槽に供給する方法も本発明の範ちゅうに含まれる。

### 【0082】

該混練は溶解槽と別に混練ラインを設けて実施し混練したものを溶解槽に供給してもよいし、混練機能を有する溶解槽で混練と溶解の両方を実施しても良い。前者の別個の装置で実施する場合の、混練装置の種類や形式は問わない。回分式、連続式のいずれであっても構わない。スタチックミキサー等のスタチックな方法であっても良いし、ニーダーや搅拌式混練機等のダイナミックな方法であっても良い。混練の効率より後者が好ましい。後者の場合の混練方法も限定なく、ピンタイプ、スクリュータイプ、搅拌器タイプ等いずれの形式でもよい。スクリュータイプが好ましい。スクリューの形状や回転数も混練効率と発熱とのバランスより適宜選択すれば良い。一方、混練機能を有する溶解槽を用いる場合の溶解槽の形式も限定されないが、例えは、2本の枠型ブレードが自転、公転するいわゆるプラネタリー運動により混練効果を発現する形式の混練溶解機が推奨される。例えは、井上製作所社製のプラネタリュームミキサーやトリミックス等が本方式に該当する。

### 【0083】

混練時のポリビニルピロリドンやポリスルホン系高分子等の樹脂成分と溶媒との比率も限定されない。樹脂／溶媒の質量比で0.1～3が好ましい。0.5～2がより好ましい

### 【0084】

前述のごとくポリビニルピロリドンの劣化を抑制し、かつ効率的な溶解を行うことが本発明の技術ポイントである。従って、少なくともポリビニルピロリドンが存在する系は窒素雰囲気下、70℃以下の低温で混練および溶解することが好ましい実施態様である。ポリビニルピロリドンとポリスルホン系高分子を別ラインで混練する場合にポリスルホン系高分子の混練ラインに本要件を適用してもよい。混練や溶解の効率と発熱とは二律背反現象である。該二律背反をできるだけ回避した装置や条件の選択が本発明の重要な要素となる。そういう意味で混練機構における冷却方法が重要であり配慮が必要である。

### 【0085】

引き続き前記方法で混練されたものの溶解を行う。該溶解方法も限定されないが、例えは、攪拌式の溶解装置による溶解方法が適用できる。低温・短時間（3時間以内）で溶解するためには、フルード数（ $F_r = n^2 d / g$ ）が0.7以上1.3以下、攪拌レイノルズ数（ $R_e = n d^2 \rho / \mu$ ）が50以上250以下であることが好ましい。ここでnは翼の回転数（rps）、 $\rho$ は密度（kg/m<sup>3</sup>）、 $\mu$ は粘度（Pa·s）、gは重力加速度（=9.8m/s<sup>2</sup>）、dは攪拌翼径（m）である。フルード数が大きすぎると、慣性力が強くなるためタンク内で飛散した原料が壁や天井に付着し、所期の製膜溶液組成が得られないことがある。したがって、フルード数は1.25以下がより好ましく、1.2以下がさらに好ましく、1.15以下がよりさらに好ましい。また、フルード数が小さすぎると、慣性力が弱まるために原料の分散性が低下し、特にポリビニルピロリドンがダマ状になり、それ以上溶解することが困難となり、均一溶解に長時間を要することがある。したがって、フルード数は0.75以上がより好ましく、0.8以上がさらに好ましい。

### 【0086】

本願発明における製膜溶液はいわゆる低粘性流体であるため、攪拌レイノルズ数が大きすぎると、攪拌時、製膜溶液中への気泡のかみこみによる脱泡時間の長時間化や脱泡不足が起こるなどの問題が生ずることがある。そのため、攪拌レイノルズ数はより好ましくは240以下、さらに好ましくは230以下、よりさらに好ましくは220以下である。また、攪拌レイノルズ数が小さすぎると、攪拌力が小さくなるため溶解の不均一化が起こりやすくなることがある。したがって、攪拌レイノルズ数は、35以上がより好ましく、40以上がさらに好ましく、55以上がよりさらに好ましく、60以上が特に好ましい。さらに、このような紡糸溶液で中空糸膜を製膜すると気泡による曳糸性の低下による操業性的低下や品質面でも中空糸膜への気泡のかみ込みによりその部位が欠陥となり、膜の気密性やバースト圧の低下などを引き起こして問題となることがわかった。紡糸溶液の脱泡は効果的な対処策だが、紡糸溶液の粘度コントロールや溶剤の蒸発による紡糸溶液の組成変化を伴うこともありうるので、脱泡を行う場合には慎重な対応が必要となる。

### 【0087】

さらに、ポリビニルピロリドンは空気中の酸素の影響により酸化分解を起こす傾向にあることから、紡糸溶液の溶解は不活性気体封入下で行うのが好ましい。不活性気体としては、窒素、アルゴンなどが上げられるが、窒素を用いるのが好ましい。このとき、溶解タンク内の残存酸素濃度は3%以下であることが好ましい。窒素封入圧力を高めてやれば溶解時間短縮が望めるが、高圧にするには設備費用が嵩む点と、作業安全性の面から大気圧以上2kgf/cm<sup>2</sup>以下が好ましい。

### 【0088】

その他、本願発明に用いるような低粘性製膜溶液の溶解に用いられる攪拌翼形状としては、ディスクタービン型、パドル型、湾曲羽根ファンタービン型、矢羽根タービン型などの放射流型翼、プロペラ型、傾斜パドル型、ファウドラー型などの軸流型翼が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

### 【0089】

以上のような低温溶解方法を用いることにより、親水性高分子の劣化分解が抑制された安全性の高い中空糸膜を得ることが可能となる。さらに付言すれば、製膜には原料溶解後

の滞留時間が24時間以内の紡糸溶液を使用することが好ましい。なぜなら製膜溶液が保温されている間に熱エネルギーを蓄積し、原料劣化を起こす傾向が認められたためである。

### 【0090】

該過酸化水素溶出量およびその変動抑制に対しては、さらに、中空糸膜を絶乾しないことが好ましい。絶乾してしまうと、ポリビニルピロリドンの劣化が増大し、過酸化水素の生成が大幅に増大するので好ましくない。また、使用時の再湿潤化において濡れ性が低下したり、ポリビニルピロリドンが吸水しにくくなるため中空糸膜から溶出しやすくなる可能性がある。乾燥後の中空糸膜の含水率は0.5質量%以上が好ましく、0.7質量%以上がより好ましく、1.0質量%以上がさらに好ましい。一方、本発明においては前記のようにポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることが好ましい。例えば、血液浄化器用として使用する場合は、 $\gamma$ 線照射による滅菌処理が実施されるが、該 $\gamma$ 線照射によりポリビニルピロリドンが架橋される。本発明においては該 $\gamma$ 線照射によるポリビニルピロリドンの架橋をできるだけ少なくするのが好ましい実施態様である。該ポリビニルピロリドンの架橋反応は中空糸膜の含水率の影響を受ける。含水率が10質量%を超えると架橋反応が顕著になる。従って、含水率は10質量%以下が好ましい。7質量%未満がより好ましく、4質量%未満がさらに好ましい。

### 【0091】

乾燥工程に関しては従来技術では、例えば特開2000-300663号公報に開示されているように60℃のエアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から20時間程度通風することにより中空糸膜束を乾燥させていた。しかし、この方法では過酸化水素溶出の中空糸膜束の長手方向での変動が大きく好ましい範囲を超える部分が多発し、本発明を満足することができなかった。この理由についてはよくわからないが、エアを一定方向から通風して中空糸膜束の乾燥を行うと、中空糸膜束のエア入口部より出口部に向かって順次乾燥が進行するため、エア入口部では速く乾燥が終了し、エア出口部で遅れて乾燥が終了する。すなわち、エア入口部では中空糸膜束が過乾燥になることによって、中空糸膜束素材の分解劣化が進行し、結果として入口部は該中空糸膜束の構成材料、特に、ポリビニルピロリドンの酸化劣化が増大することにより引き起こされたのではないかと推測する。そこで本発明者ら、中空糸膜束の部分的な過乾燥を防ぎ、均等に乾燥させることを目的とし、乾燥時のエアの向きを定時毎（例えば、1時間毎や30分毎）に180度反転しながら中空糸膜束の乾燥処理を行った。また、他の目的として、乾燥時の熱による酸化反応速度を抑制するために、乾燥器内温度および乾燥エアの温度を従来の60℃から40℃に低下させることによって本発明の中空糸膜束を得ることができた。上記のごとく、酸化劣化が変動要因になっていると推定されることより、乾燥時の雰囲気を窒素ガス等の不活性ガスに置換して実施する方法も有効である。

### 【0092】

乾燥器内の風量および風速は、中空糸膜束の量、総含水量に応じて通風乾燥器を調整すればよいが、通常は風量が0.01～5L/sec（中空糸膜束1本）程度で足りる。通風媒体としては不活性ガスを用いるのが好ましいが、通常の空気を使用する場合には、除湿したものを使用するのが好ましい。乾燥温度は20～80℃であればよいが、温度を高くすると、中空糸膜束の損傷を大きくし、乾燥が部分的にアンバランスになりがちであるから、比較的常温から最高60℃程度までにするのが好ましい。例えば、含水率200～1000質量%のように含水率が高い状態では、60～80℃と比較的高い温度で乾燥可能であるが、乾燥が進行し、例えば含水率が1～50質量%程度に低下した場合、比較的温度の低い常温～最高60℃程度の範囲において乾燥するのが好ましい。乾燥は、中空糸膜の中心部分および外周部分は勿論のこと、それを束ねた中空糸膜束の中心部分および外周部分の水分含有率に較差がないのが理想的である。実際には中空糸膜や中空糸膜束の中心部および外周部の含水率に若干の差がある。したがって、ここでいう中空糸膜束の「含水率」とは、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの何点かの含水率を算定の根拠にして、それら何点かの含水率の平均値を求めた「平均含水率」のことである。勿論そ

れほどの精度を期待しない場合には、中空糸膜束の水分総量を算定の根拠にすることも可能であるが、精度が下がるという弊害がある。そして、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、品質のよい製品を造るために好ましい実施態様であるから、それを製造する乾燥方法に技術的な配慮をする必要がある。通風媒体として、例えは、窒素ガス、アルゴンガスなどの不活性ガスを使用する場合には、実質的に無酸素状態での乾燥であるため親水性高分子の劣化分解が起こりにくく、乾燥温度を高めることができる。

#### 【0093】

風量および乾燥温度は、中空糸膜束に含まれる水分総量により決まる。含水率が高い場合に風量を例えは0.1～5L/sec（中空糸膜束1本）という比較的高く設定し、温度も50～80℃と比較的高く設定する。乾燥が進行し、中空糸膜束の水分含有量が低くなったら、風量を、例えは0.1L/sec（中空糸膜束1本）以下に徐々に下げるという風量を調整し、一方で、温度もそれに連動させ徐々に常温に近づける乾燥方法を採用することが乾燥の工夫の一つである。中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、各部の乾燥を同時に均一に進行させることもある。このため、中空糸膜束を通風乾燥するときに送風向きを交互に逆転させることは、通風乾燥における中空糸膜束に対する送風の向きを180度変えた方向から交互に送風することである。勿論、その送風方向の反転は内容物である中空糸膜束それ自体を通風方向に対して180度交互に反転させるというように装置を工夫する場合もある。又、乾燥のための中空糸膜束を固定し、送風装置に工夫して通風方向を交互に180度程度変えた方向から送風する方法もあるが、送風手段に関しては特に限定する必要はない。特に循環型送風乾燥機の場合には、内容物の中空糸膜束それ自体を交互に180度反転させるような装置が設計上は勿論のこと、運転上も合理的に機能する。この一見ありふれたような反転を含む本発明の乾燥方法は、特に中空糸膜束という特殊な材料において、一束の部分固着を防ぐという品質管理において、汎用の材料の乾燥には見られない予期しえぬ成果をあげることができたというものである。

#### 【0094】

乾燥における通風の交互反転時間は、乾燥するための中空糸膜束の水分総量および風速、風量、乾燥温度、空気の除湿程度などの要因により変わる性格のものであるが、均一乾燥を求めるなら、送風方向をこまめに反転させることが好ましい。工業的に実用上設定される風向反転時間は乾燥開始後の含水率にも影響するが、例えは60～80℃程度の高温で、例えは65℃で1～4時間、25～60℃において、例えは30℃程度において1～20時間乾燥するという、総乾燥時間が24時間という時間を設定した場合に、30～60分程度の間隔で機械的に風向を反転させることができる。水分総量が多い初期の乾燥段階において、例えは60～80℃程度の高温において、0.1～5L/sec（中空糸膜束1本）程度の比較的風量が多い条件で乾燥する場合には、最初に風の直接当たる部分の乾燥が比較的早いから、10～120分程度の間隔で風向の反転を、1～5時間程度繰り返す。特に、最初の段階は10～40分間隔で風向を反転させることが好ましい。中空糸膜束の中心部および外周部の含水率の較差が少なくなり安定してから、乾燥温度も徐々に30℃程度の常温に近づけ、反転時間も30～90分程度の間隔で風向の反転を繰り返し、比較的長い1～24時間程度その風向の反転を繰り返せばよい。その際の風量および温度の切り換えは、中空糸膜束の含水率を考慮して任意に決めることができる。それを定量的に示せば、中空糸膜束の中心部および外周部の水分含有量を算定の根拠にした、含水率が50～100質量%程度以下になったら、乾燥の状況を観察しながら適宜変更することができる。乾燥ということであるから、固定した時間間隔で機械的に風向反転時間を設定して行うことができる。一方で、乾燥の進行の程度を観察しながら風向反転時間、総乾燥時間を決めるという状況判断や経験則に頼るような要素もある。なお、本発明の含水率（%）とは、乾燥前の中空糸膜束の質量（a）乾燥後の中空糸膜束の質量（b）を測定し、含水率（%）＝（a-b）/b×100により容易に算定できる。

#### 【0095】

また、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥するのも有効な手段の一つである。該乾燥方法の乾燥条件としては、20 kPa 以下の減圧下で出力 0.1 ~ 100 kW のマイクロ波を照射することが好ましい実施態様である。また、該マイクロ波の周波数は 1,000 ~ 5,000 MHz であり、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度が 90 °C 以下であることが好ましい実施態様である。減圧という手段を併設すれば、それだけで水分の乾燥が促進されるので、マイクロ波の照射の出力を低く抑え、照射時間も短縮できる利点もあるが、温度の上昇も比較的低くすることができるので、全体的には中空糸膜束の性能低下に与える影響が少ない。さらに、減圧という手段を伴う乾燥は、乾燥温度を比較的下げることができるという利点があり、特に親水性高分子の劣化分解を著しく抑えることができるという有意な点がある。適正な乾燥温度は 20 ~ 80 °C で十分足りるということになる。より好ましくは 20 ~ 60 °C、さらに好ましくは 20 ~ 50 °C、よりさらに好ましくは 30 ~ 40 °C である。

#### 【0096】

減圧を伴うということは、中空糸膜束の中心部および外周部に均等に低圧が作用することになり、水分の蒸発が均一に促進されることになり、中空糸膜の乾燥が均一になされるために、乾燥の不均一に起因する中空糸膜束の障害を是正することになる。それに、マイクロ波による加熱も、中空糸膜束の中心および外周全体にほぼ等しく作用することになるから、均一な加熱において相乗的に機能することになり、中空糸膜束の乾燥において特有の意義があることになる。減圧度についてはマイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総水分含量および中空糸膜束の本数により適宜設定すれば良いが、乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防ぐため減圧度は 20 kPa 以下、より好ましくは 15 kPa 以下、さらに好ましくは 10 kPa 以下で行う。20 kPa を超えると水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜束を形成するポリマーの温度が上昇してしまい劣化してしまう可能性がある。また、減圧度は高い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高める意味で好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので 0.1 kPa 以上が好ましい。より好ましくは 0.25 kPa 以上、さらに好ましくは 0.4 kPa 以上である。

#### 【0097】

乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高い方が好ましいが、例えばポリビニルピロリドンを含有する中空糸膜束では過乾燥や過加熱によるポリビニルピロリドンの劣化、分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げないのが好ましい。また 0.1 kW 未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が延びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数により異なるものであって、試行錯誤のうえ適宜設定値を求めるのが好ましい。例えば、本発明の乾燥条件を実施する一応の目安として、中空糸膜束 1 本当たり 50 g の水分を有する中空糸膜束を 20 本乾燥した場合、総水分含量は 50 g × 20 本 = 1,000 g となり、この時のマイクロ波の出力は 1.5 kW、減圧度は 5 kPa が適当である。

#### 【0098】

より好ましいマイクロ波出力は 0.1 ~ 80 kW、さらに好ましいマイクロ波出力は 0.1 ~ 60 kW である。マイクロ波の出力は、例えば、中空糸膜の総数と総含水量により決まるが、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するが、中空糸膜が部分的に変性することがあり、縮れのような変形を起こすことがある。マイクロ波を使用して乾燥するという場合に、例えば、中空糸膜に保水剤のようなものを用いた場合に、高出力やマイクロ波を用いて過激に乾燥することは保水剤の飛散による消失の原因にもなる。それに特に減圧下の条件をともなうと中空糸膜への影響を考えれば、従来においては減圧下でマイクロ波を照射することは意図していなかった。本発明の減圧下でマイクロ波を照射するということは、水性液体の蒸発が比較的温度が低い状態においても活発になるため、高出力マイクロ波および高温によるポリビニルピロリドンの劣化や中空糸膜の変形等の中空糸膜の損傷を防ぐという二重の効果を奏することになる。

#### 【0099】

本発明は、減圧下におけるマイクロ波により乾燥をするという、マイクロ波の出力を一定にした一段乾燥を可能としているが、別の実施態様として、乾燥の進行に応じて、マイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥を好ましい態様として包含している。そこで、多段乾燥の意義を説明すると次のようになる。減圧下で、しかも30～90°C程度の比較的低い温度で、マイクロ波で乾燥する場合に、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていくという多段乾燥方法が優れている。乾燥をする中空糸膜の総量、工業的に許容できる適正な乾燥時間などを考慮して、減圧の程度、温度、マイクロ波の出力および照射時間を決めればよい。多段乾燥は、例えば、2～6段という任意に何段も可能であるが、生産性を考慮して工業的に適正と許容できるのは、2～4段乾燥にするのが適当である。中空糸膜束に含まれる水分の総量にもよるが、比較的多い場合に、多段乾燥は、例えば、90°C以下の温度における、5～20kPa程度の減圧下で、一段目は30～100kWの範囲で、二段目は10～30kWの範囲で、三段目は0.1～10kWというように、マイクロ波照射時間を加味して決めることができる。マイクロ波の出力を、例えば、高い部分で90kW、低い部分で0.1kWのように、出力の較差が大きい場合には、その出力を下げる段数を例えば4～8段と多くすればよい。本発明の場合に、減圧というマイクロ波照射に技術的な配慮をしているから、比較的マイクロ波の出力を下げた状態でもできるという有利な点がある。例えば、一段目は10～20kWのマイクロ波により10～100分程度、二段目は3～10kW程度で5～80分程度、三段目は0.1～3kW程度で1～60分程度という段階で乾燥する。各段のマイクロ波の出力および照射時間は、中空糸膜に含まれる水分の総量の減り具合に連動して下げていくことが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に非常に温厚な乾燥方法であり、前掲の特許文献17～19の先行技術においては期待できないことから、本発明の作用効果を有意にしている。

#### 【0100】

別の態様を説明すると、中空糸膜束の水分総量が比較的少ないという、いわゆる含水率が400質量%以下の場合には、12kW以下の低出力マイクロ波による照射が優れている場合がある。例えば、一度に乾燥を行う中空糸膜束の水分総量が1～7kg程度と比較的少量の場合には、80°C以下、好ましくは60°C以下の温度で、3～10kPa程度の減圧下において、12kW以下の出力の、例えば1～5kW程度のマイクロ波で10～240分間中空糸膜束を均一に加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度を1～3kPaに上げることにより水分を蒸発させる。中空糸膜束の温度が下がり、水分が蒸発しにくくなったら、減圧度を3～10kPaに戻し、マイクロ波照射を再開し0.5～1kW未満のマイクロ波で1～240分程度中空糸膜束を加熱する。中空糸膜束の温度が上がったら、マイクロ波照射を停止し、減圧度を0.5～1.5kPaに上げ水分を蒸発させる。中空糸膜束より水分が蒸発しにくくなれば、再度減圧度を3～10kPaに下げ、0.1～0.5kW未満のマイクロ波を照射し1～240分程度加熱するという、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整すれば乾燥が均一に行われる。減圧度は各段において、一応0.1～20kPaという条件を設定しているが、中空糸膜の水分含量の比較的多い一段目を例えば0.1～5kPaと減圧を高め、マイクロ波の出力を10～30kWと高める、二段目、三段目を5～20kPaの減圧下で0.1～5kWによる一段目よりやや高い圧力下でマイクロ波を照射するという、いわゆる各段の減圧度を状況に応じて適正に調整して変えることなどは、中空糸膜束の水分総量および含水率の低下の推移を考慮して任意に設定することが可能である。各段において、減圧度を変える操作は、本発明の減圧下でマイクロ波を照射するという意義をさらに大きくする。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には常時配慮する必要がある。

#### 【0101】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することと、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも乾燥において工程が煩雑にはなるが、有効な乾燥方法である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法も一長一短があり、高度の品質が

求められる場合に、これらを併用することができる。最初の段階で、通風交互逆転方法を採用して、平均含水量が20～60質量%程度に進行したら、次の段階で減圧下にマイクロ波を照射して乾燥することができる。この場合に、比較的マイクロ波を照射して乾燥してから、次に通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することもできる。これらは、乾燥により製造される中空糸膜の品質、特に中空糸膜における長さ方向において部分固着がないポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を考慮して決めることができる。これらの乾燥方法を同時に用うることもできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点があるため実用的ではない。しかし、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用することは本発明の乾燥方法の範囲からは排除しない。

#### 【0102】

乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、不可逆性のサーモラベルを中空糸膜束を保護するフィルム側面に貼り付けて乾燥を行い、乾燥後に取り出し表示を確認することで測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90℃以下が好ましく、より好ましくは80℃以下に抑える。さらに好ましくは70℃以下である。最高到達温度が90℃を超えると、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣化を起こしてしまう場合がある。特にポリビニルピロリドンを含有する中空糸膜束では、熱によるポリビニルピロリドンの分解等が起こりやすいので温度上昇をできるだけ防ぐ必要がある。減圧度とマイクロ波出力の最適化と断続的に照射することで温度上昇を防ぐことができる。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面より30℃以上が好ましい。

#### 【0103】

マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1,000～5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500～4,000MHz、さらに好ましくは2,000～3,000MHzである。該マイクロ波照射による乾燥は中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波照射時に付随発生する反射波による不均一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が重要である。該方策は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報において開示されているオープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

#### 【0104】

以上、本発明を構成する主要件および該要件を達成するために必要な重要なポイントについて記述したが、本願発明の中空糸膜を得るための紡糸、後処理について具体例を挙げてより詳細に説明する。

#### 【0105】

製膜溶液にはポリマーと溶媒、必要に応じて非溶媒の4成分を用いる。中空内液には製膜溶液に用いたのと同じ溶媒と水からなる混合液を用いるのが好ましいが、目的とする膜性能・膜特性を得るために適宜非溶媒を添加してもよい。ポリスルホン系高分子としては、ポリスルホン、ポリエーテルスルホンは勿論のこと、二種のポリマーを混合して使うこともできる。溶媒としては、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンを共に溶解する溶媒を用いるのが好ましい。具体的には、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンがより好ましい。本発明において非溶媒とは、溶媒とある程度任意の割合で混合できるが、ポリスルホン系高分子を溶解する能力のないものをいう。本発明では、水、エチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテルなどが好ましい。作業安全性、入手のしやすさ、コストの面より、水、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコールがより好ましい。

## 【0106】

製膜溶液を室温～130℃に加温されたチューブインオリフィス型の二重管ノズルより吐出し、いわゆる乾湿式紡糸法により膜を形成させる。ノズルから製膜溶液と該製膜溶液を凝固させるための中空内液とを同時に空中に押し出し、外気と遮断された空中を通過後ノズル直下に設けた凝固浴槽に導き、ミクロ相分離により膜を形成させる。得られた中空糸膜は、引き続き水洗槽を通すことで過剰の溶媒・非溶媒・ポリビニルピロリドンを膜から除去する。一定本数をノブに巻きとり、中空糸膜束を保護するフィルムに挿入した後、一定長さに切断する。更に遠心分離により内液を除去した後、再度洗浄を行い過剰のポリビニルピロリドン、劣化分解物の除去および膜中の存在割合の制御を行う。得られた中空糸膜は、低温で乾燥をおこなう。

## 【0107】

ノズルの製膜溶液吐出孔幅は前記したように100μm以下であることが好ましい。より好ましくは80μm以下、さらに好ましくは60μm以下である。該吐出孔幅は小さい方が膜厚を薄くできるため好ましいが、薄すぎるとノズル詰まりを起こしやすくなるとか、洗浄しにくくなるといった問題が発生することがあるため、20μm以上が好ましく、30μm以上がより好ましい。また、前述のごとく該製膜溶液流路の吐出外径(D)とランド長(L)との比であるL/D値は2～6が好ましい。該対応で中空糸膜内表面のポリビニルピロリドンの配向が好ましい範囲となる。

## 【0108】

本発明においては、上記したポリビニルピロリドンの溶出量と内毒素であるエンドトキシンの血液側への浸入を阻止したり、中空糸膜を乾燥する折の中空糸膜同士の固着を防止する等の特性をバランスするために中空糸膜の外表面におけるポリビニルピロリドンの存在割合を特定範囲にすることが求められる。該要求に答える方法として、例えは、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの構成割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。

## 【0109】

本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸をかけないとは、ノズルから吐出された製膜溶液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度/凝固浴第一ローラー速度比(ドラフト比)は0.7～2.0が好ましい範囲である。前記比が0.7未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じ生産性の低下につなががあるので、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。2.0を超える場合には中空糸膜のち密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.9以下、さらに好ましくは1.8以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となると共に、前述の内部液の液温の最適化との相乗効果により、内表面の表層に中空糸膜の長手方向に連続した筋状の凹凸が形成され、α1マイクログロブリンの吸着量の増大につなげられるので好ましい。

## 【0110】

水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま縦に巻き取り、3,000～20,000本の束にする。ついで、得られた中空糸膜を洗浄し、過剰の溶媒、ポリビニルピロリドンを除去する。中空糸膜の洗浄方法として、本発明では、70～130℃の熱水、または室温～50℃、10～40vol%のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 热水洗浄の場合は、中空糸膜を過剰のR0水に浸漬し70～90℃で15～60分

処理した後、中空糸膜を取り出し遠心脱水を行う。この操作をR O水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰のR O水に浸漬した中空糸膜を121°Cで2時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜を放射状に配列し、回転中心から40°C~90°Cの洗浄水をシャワー状に吹きつけながら30分~5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

前記洗浄方法は2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップにつながることがある。また、処理温度が高すぎるとポリビニルピロリドンの分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面ポリビニルピロリドンの存在率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

#### 【0111】

本発明においては、中空糸膜を乾燥状態で保管する場合は、過酸化水素の発生を抑制する意味で、20°C以下の温度で保存するのが好ましい。また、脱酸素された状態で密封包装することも好ましい実施態様である。たとえば、酸素ガスおよび水蒸気をほぼ実質的に遮断できるアルミ箔を構成層とした外層がポリエステルフィルム、中間層がアルミ箔、内層がポリエチレンフィルムよりなる不透過性とヒートシール性を兼ね備えた素材よりなる包装袋に、不活性ガス置換あるいは脱酸素剤の存在下で封入方法が挙げられる。この場合、中空糸膜の含水率が1質量%~飽和含水率で保存するのが好ましい。より好ましくは1~10質量%、さらに好ましくは1~7質量%である。また、中空糸膜の含水率が1質量%未満の場合は、包装袋内雰囲気の室温における相対湿度が50%以上の状態で保存するか、または水分放出型の脱酸素剤を同梱するのが好ましい。

#### 【0112】

本発明においては、γ線や電子線照射により滅菌する場合は、ポリビニルピロリドンの架橋反応を抑制する意味において中空糸膜束を乾燥状態で行うのが好ましい。該方法においては、γ線や電子線照射によるポリビニルピロリドンの劣化による過酸化水素生成を抑制する意味で上記の保存方法で記述したと同様の方法で行うのが好ましい実施態様である。

#### 【0113】

本願発明の選択透過性分離膜および血液浄化器は、有用タンパク質であるアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子タンパクを積極的に除去するものである。該血液浄化器に用いられる選択透過性分離膜のアルブミンの漏出量は3g/3L以下であることが好ましい。一方、α1マイクログロブリンのクリアランスとしては15ml/m<sup>2</sup>以上であることが好ましい。α1マイクログロブリンの除去率が低下すると透析合併症の予防効果やかゆみ・痛みといった臨床症状の改善効果が得られないことがある。該アルブミンの漏れ防止とα1マイクログロブリンの除去は分子量が近いことから二律背反現象であり、従来公知の技術ではアルブミンの漏れを上記範囲にするとα1マイクログロブリンの除去率が低くなる。一方、α1マイクログロブリンの除去率を上記範囲内にするとアルブミンの漏出量を3g/3L以下にすることが達成できないという課題があった。本発明の最も大きな特徴は、従来公知の技術で達成することのできなかったアルブミンの漏れとα1マイクログロブリンの除去の両特性を同時に満足させることに成功したことにある。本発明においてはα1マイクログロブリンの除去率を高める方策として、α1マイクログロブリンの透過率を高めると共にα1マイクログロブリンを選択透過性分離膜表面に吸着させる方策を付加し、両者の合計の効果として発現させたことが上記の二律背反現象を突破したポイントの一つになっている。

#### 【0114】

さらに、本発明の選択透過性分離膜は、上記特徴に加え下記のような血液浄化器用に用

いる場合に具備しなければならない数多くの特性を満足している。

- (1) ポリビニルピロリドンの溶出量と血液適合性のバランス
- (2) エンドトキシンの透過性抑制
- (3) 残血性の低減
- (4) プライミング性の低減
- (5) 選択透過性分離膜同士の固着性の低減によるモジュール組み立て性の向上
- (6) バースト圧の改善による信頼性の向上
- (7) 選択透過性分離膜の長期保存安定性の確保

従って、本発明の選択透過性分離膜は、血液浄化器用として極めて高い品質を具備しており、血液浄化器用に適用するのが好ましい実施態様である。

### 【実施例】

#### 【0115】

以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

#### 【0116】

##### 1、アルブミンの篩い係数

中空糸膜束の場合はモジュールケースに装填後、両端をウレタン樹脂により封止し、切削により中空部を開口した中空糸膜モジュールを用いて測定を実施した。サンプルはγ線滅菌されていてもされていなくてもどちらでもよい。

(1 %牛血しょうアルブミン溶液の調製)

A液；純水3 Lに対してNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 53.72 gとNaCl 26.30 gを溶解する。

B液；純水3 Lに対してKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 20.42 gとNaCl 26.30 gを溶解する。A液にB液を添加し、pH=7.5±0.1にあわせる。このリン酸緩衝液3 Lに牛血しょうアルブミン（和光純薬社製）30 gを溶解させる。溶解後、再度1 N-NaOHを用いてpH=7.5±0.1に調整する。

(モジュールの準備)

モジュールの透析液側流路に純水を500 mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200 mL/minで5分間通液した。ついでモジュールの透析液側流路に先のリン酸緩衝液500 mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200 mL/minで5分間通液した。その後血液側から透析液側にろ過をかけながら3分間通液した。

(測定)

回路を血液側に接続し、透析液側のプライミング液（リン酸緩衝液）を廃棄する。37℃の恒温槽中に置き、透析液側を封止し、血液側を200 mL/minで1分間流し、血液側に残っていたプライミング液を除去する。ついで透析液入り口部に回路を接続し、血液側200 mL/min、透析液入り口部につないだろ過回路の流量を30 mL/minに設定し、血液側透過液、ろ液ともに試験液に戻す循環系で試験を実施する。循環開始から15分後の試験液、血液側透過液、ろ液をそれぞれ採取した。この採取したサンプルを純水で10倍希釈し（ろ液は希釈なしも好ましい）280 nmの波長で分光器により吸光度を測定した。アルブミンの篩係数はそれぞれの吸光度より下式を用いて算出した。

$$S_{\text{Calb}} = 2 \times C_f / (C_b + C_o)$$

ここでC<sub>f</sub>はろ液の吸光度、C<sub>b</sub>は試験液の吸光度、C<sub>o</sub>は血液側透過液の吸光度を表し、希釈した場合にはそれぞれの希釈倍率を乗じるものとする。

#### 【0117】

##### 2、α1マイクログロブリンのクリアランス

ヒトα1マイクログロブリン（カタログ#133007 コスモ・バイオ社）を牛血液（クエン酸ナトリウム添加、ヘマトクリット30%、総蛋白質濃度6~7 g/dLに調整）に溶解し、100 mL/Lの濃度になるように調製する。この牛血液を37℃に加温し、内径基準で1.0 m<sup>2</sup>のモジュールの血液側（中空糸内部）へ小型ポンプで10 mL/minで送り、透析液側は37℃に加温した透析液を同様に25 mL/minで血液側と向

流方向に流す。また、血液側出口流量を  $10 \text{ mL}/\text{min}$  に維持する。流量設定をした後、30分後に血液側入口、出口、透析液側出口からサンプリングをおこなった。イライザ(ELISA)法により  $\alpha 1\text{MG}$  の濃度を測定して、次式によりクリアランス CL を算出した。

$$CL = (C_{bi} - C_{b\text{out}}) / C_{bi} \times Q_b$$

ここで、CL：クリアランス ( $\text{mL}/\text{min}$ )

$C_{bi}$ ：血液側入口濃度

$C_{b\text{out}}$ ：血液側出口濃度

$Q_b$ ：血液流量 ( $\text{mL}/\text{min}$ )

### 【0118】

#### 3、 $\alpha 1\text{MG}$ マイクログロブリン吸着量測定

中空糸膜束の場合はモジュールケースに装填後、両端をウレタン樹脂により封止し、切削により両端中空部を開口した中空糸膜モジュールを用いて測定を実施した。サンプルは $\gamma$ 線滅菌されていてもされていなくてもどちらでもよい。

(100mg/L  $\alpha 1\text{MG}$  溶液の調製)

A液；純水3Lに  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  53.72g と  $\text{NaCl}$  126.30g を溶解する。

B液；純水3Lに  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  20.42g と  $\text{NaCl}$  126.30g を溶解する。

A液にB液を添加し、 $\text{pH} = 7.5 \pm 0.1$  にあわせる。このリン酸緩衝液3Lに牛血清アルブミン(和光純薬社製)300mgを溶解させる。溶解後、再度1N-NaOHを用いて $\text{pH} = 7.5 \pm 0.1$  に調製する。

(モジュールの準備)

モジュールの透析液側流路に純水500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。ついでモジュールの透析液側流路に先のリン酸緩衝液500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで5分間通液した。その後血液側から透析液側にろ過をかけながら3分間通液した。

(測定)

測定液回路を血液側に接続し、透析液側のプライミング液(リン酸緩衝液)を廃棄する。37℃の恒温槽中に置き、透析液側を封止し、血液側を200mL/minで1分間流し、血液側に残っていたプライミング液を除去する。ついで透析液入り口部に回路を接続し、血液側200mL/min、透析液入り口部につないだろ過回路の流量を30mL/minに設定し、血液側透過液、ろ液ともに試験液に戻す循環系で試験を実施する。循環開始時と15分後の試験液をそれぞれ採取した。この採取したサンプルをイライザ法により濃度を決定し、吸着量を求めた。

$$\alpha 1\text{MG} \text{の吸着量 (mg)} = C_{b0} \times \text{試験液量} - C_{b15} \times \text{試験液量}$$

ここで  $C_{b0}$ 、 $C_{b15}$  はそれぞれ循環開始時および15分後の試験液の濃度を表し、希釈した場合にはそれぞれの希釈倍率を乗じるものとする。

### 【0119】

#### 4、透水性

透析器の血液出口部回路(圧力測定点よりも出口側)を鉗子により流れを止め全ろ過とする。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃高温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液をメスリングダーマーで測定する。膜間圧力差(TMP)は

$$TMP = (P_i + P_o) / 2$$

とする。ここで  $P_i$  は透析器入り口側圧力、 $P_o$  は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させろ過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性 ( $\text{mL}/\text{hr}/\text{mmHg}$ ) を算出する。このとき TMP と濾過流量の相関係数は 0.999 以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMP は 100mmHg 以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出する。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここでUFR(H)は中空糸膜の透水性( $\text{mL}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ )、UFR(D)は透析器の透水性( $\text{mL}/\text{hr}/\text{mmHg}$ )、Aは透析器の膜面積( $\text{m}^2$ )である。

#### 【0120】

#### 5、膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、nは透析器内の中空糸本数、 $\pi$ は円周率、dは中空糸の内径(m)、Lは透析器内の中空糸の有効長(m)である。

#### 【0121】

#### 6、バースト圧

約10,000本の中空糸膜を装填したモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5 MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂(バースト)し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とする。

#### 【0122】

#### 7、偏肉度

中空糸膜100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定する。

偏肉度 = 最薄部 / 最厚部

偏肉度 = 1で膜厚が完ぺきに均一となる。

#### 【0123】

#### 8、血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37°Cの牛血液を、血液浄化器に200 mL/minで送液し、20 mL/minの割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに30本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べる。

#### 【0124】

#### 9、ポリビニルピロリドン(PVP)中空糸膜内外表面の最表層における存在割合

親水性高分子の存在割合は、X線光電子分光法(ESCA法)で求めた。

中空糸膜1本を試料台にはりつけてESCAでの測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置：アルバック・ファイ ESCA 5800

励起X線：Mg K $\alpha$ 線

X線出力：14 kV, 25 mA

光電子脱出角度：45°

分析径：400  $\mu\text{m}$   $\phi$

パスエネルギー：29.35 eV

分解能：0.125 eV/step

真空度：約10<sup>-7</sup> Pa以下

窒素の測定値(N)と硫黄の測定値(S)から、次式により表面でのPVP含有比率を算出した。

< PVP 添加PES膜の場合 >

PVP含有比率(H<sub>PVP</sub>) [%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

< PVP 添加PSf膜の場合 >

PVP含有比率(H<sub>PVP</sub>) [%]

$$= 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

#### 【0125】

#### 10、中空糸膜全体でのPVP含有率の測定方法

サンプルを、真空乾燥器を用いて、80℃で48時間乾燥させ、その10mgをC H Nコーダー（ヤナコ分析工業社製、MT-6型）で分析し、窒素含有量からP V Pの質量割合を下記式で計算し求めた。

$$P V P \text{ の質量割合 (質量\%)} = \text{窒素含有量 (質量\%)} \times 111 / 14$$

#### 【0126】

##### 1 1、中空糸膜の血液接触面（内表面）の表面近傍層でのP V Pの存在割合

測定は赤外線吸収法分析で行った。上記した親水性高分子の内、外表面の最表層における存在割合と同様の方法で準備した測定サンプルを使用し、表面近傍の測定はATR法を行った。ATR法は、内部反射エレメントとしてダイヤモンド45°を使用した方法により赤外吸収スペクトルを測定した。測定にはS P E C T R A T E C H 社製I R  $\mu$ s / S I R Mを使用した。赤外吸収スペクトルにおける1675 cm<sup>-1</sup>付近のP V PのC=Oに由来するピークの吸収強度A<sub>p</sub>と1580 cm<sup>-1</sup>付近のポリスルホン系高分子に由来するピークの吸収強度A<sub>s</sub>の比A<sub>p</sub>/A<sub>s</sub>を求めた。ATR法においては吸収強度が測定波数に依存しているため、補正值としてポリスルホン系高分子のピーク位置 $\nu_s$ およびP V Pのピーク位置 $\nu_p$ （波数）の比 $\nu_p / \nu_s$ を実測値にかけた。次の式で血液接触面の近傍層のP V Pの存在割合を算出した。

$$\text{表面近傍層での親水性高分子の存在割合 (質量\%)} = C a v \times A p / A s \times \nu_p / \nu_s$$

ただし、Cavは前記10で求めたP V Pの質量割合 (質量%) である。

#### 【0127】

##### 1 2、中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真（SEM写真）を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトは、例えはImage Pro Plus（Media Cybernetics, Inc.）を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積（A）、および測定範囲内の孔の面積の累計（B）を求めて開孔率（%）=B/A×100で求めた。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

#### 【0128】

##### 1 3、中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求めた。

#### 【0129】

##### 1 4、中空糸膜の膜厚測定

倍率200倍の投影機で中空糸膜の断面を投影し、各視野内で最大、最小、中程度の大きさの中空糸の内径（A）および外径（B）を測定し、各中空糸の膜厚を次式で求め、  
膜厚=（B-A）/2

1 視野5個の中空糸の膜厚の平均を算出した。

#### 【0130】

##### 1 5、スキン層厚みの測定

本発明における中空糸膜のスキン層の厚みは、以下のようにして求めた。  
中空糸膜断面を3000倍の倍率で走査型電子顕微鏡（SEM）にて観察を行い、明らかに孔が観察されない部分をスキン層と定義した。

#### 【0131】

##### 1 6、中空糸膜の固着性

中空糸膜約10,000本を束ね、30～35 mmφのモジュールケースに装填し、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準5本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

#### 【0132】

## 17、エンドトキシン透過性

エンドトキシン濃度200EU/Lの透析液をモジュールの透析液入り口より流速500mL/minで送液し、中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液をろ過速度15mL/minで2時間ろ過を行い、中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へろ過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定した。エンドトキシン濃度はリムルスESIIテストワコー（和光純薬工業社製）を用い、取り説の方法（ゲル化転倒法）に従って分析を行った。

## 【0133】

### 18、中空糸膜の残血性

膜面積1.5m<sup>2</sup>のモジュールの透析液側を生理食塩水で満たし、健康人から採取したヘパリン加血200mLを血液バッグに詰め、血液バッグとモジュールをチューブで連結し、37℃で血液流速100mL/min、1時間循環する。循環開始前と循環60分との血液をサンプリングし、白血球数、血小板数を測定する。測定した値はヘマトクリットの値で補正する。

補正值=測定値(60分)×ヘマトクリット(0分)/ヘマトクリット(60分)

補正值から白血球と血小板の変化率を算出する。

変化率=補正值(60分)/循環開始前値×100

60分循環終了後、生理食塩水で返血し、残血している糸の本数を数え、以下の基準で判定した。

14本以下:○

15~50本:△

51本以上:×

## 【0134】

### 19、プライミング性

透析液側ポートに蓋をした状態で血液側入口ポートから200mL/minで注射用蒸留水を流し、出口側ポートに注射用蒸留水が到達した時点から10秒間カンシで5回モジュールケースを軽くたたき脱泡した後、1分間の気泡の通過個数を目視にて確認した。

以下の基準で判定した。

10個/分以下:○

11~30個/分:△

30個以上/分:×

## 【0135】

### 20、PVP不溶分量の測定

モジュールに液体が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200mL/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜束を取り出し、フリーズドライしたものを不溶成分測定用サンプルとした。乾燥中空糸膜束モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとした。

本発明におけるポリビニルピロリドンの架橋による不溶化は、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性で判定される。すなわち、架橋後の膜10gを取り、100mLのジメチルホルムアミドに溶解した溶液を遠心分離機で1500rpm、10分間かけた後上澄みを除去する。残った不溶物に再度、100mLのジメチルホルムアミドを添加して、攪拌をおこなった後、同条件で遠心分離操作をおこない、上澄みを除去する。再び、100mLのジメチルホルムアミドを添加して攪拌し、同様の遠心分離操作をおこなった後、上澄みを除去する。残った固体物を蒸発乾固して、その量から不溶物の含有率を求めた。

## 【0136】

### 21、過酸化水素溶出量

透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出液を得、該抽出液中の過酸化水素

を比色法で定量した。該定量は、中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位について行った。

乾燥中空糸膜の場合は中空糸膜束1gに純水100mlを加え、70℃で1時間抽出した。得られた抽出液2.6mlに塩化アンモニウム緩衝液(pH8.6)0.2mlとモル比で当量混合したTiCl<sub>4</sub>の塩化水素溶液と4-(2-ピリジルアゾ)レゾルシノールのNa塩水溶液との混合液を0.4mMに調製した発色試薬0.2mlを加え、50℃で5分間加温後、室温に冷却し508nmの吸光度を測定。標品を用いて同様に測定して求めた検量線にて定量した。

湿潤中空糸膜モジュールの場合は、モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500ml/m inで5分間通液し、ついで血液側流路に200ml/m inで通液した。その後血液側から透析液側に200ml/m inでろ過をかけながら3分間通液した後にフリーズドライをして乾燥膜を得て、該乾燥膜を用いて上記定量を行った。

### 【0137】

#### 22、ポリビニルピロリドン(PVP)溶出量

上記方法で抽出した抽出液2.5mlに、0.2mol/Lクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlを加えよく混合し、室温で10分間放置した後に470nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い求めた検量線にて行った。

### 【0138】

#### 23、アルブミン漏出量

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を用いた。牛血しょうで希釀し、ヘマトクリットを30%に調製した。該血液を血液浄化器に200mL/m inで送液し、20mL/m inの割合で血液をろ過した。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。溶血を防止する目的で血液浄化器は予め生理食塩水で十分に置換しておく。循環開始後5分後に所定のろ過流量を得ていることを確認し、開始15分後から15分おきにろ液を約1ccサンプリングした。また、開始後15分、60分、120分時に血液浄化器入り口側と出口側の血液をサンプリングし、遠心分離により血しょうを得て、これを試験液とした。採取したサンプルをA/G B-テストワコー(和光純薬工業社製)を用いてプロムクレゾールグリーン(BCG法)により、ろ液及び血液・血しょう中のアルブミン濃度を算出する。その濃度を基にアルブミンの篩係数を次式により求めた。

$$SCalb = 2 * Cf / (Ci + Co)$$

ここでCfはろ液中のアルブミン濃度、Ciは血液浄化器入り口での血液・血しょう中のアルブミン濃度、Coは血液浄化器出口での血液・血しょう中のアルブミン濃度をそれぞれ示す。この式に15分及び120分時のデータを代入することにより、15分及び120分でのアルブミンの篩係数を得ることができる。

また、3L除水換算のアルブミンリーク量は次のように求めることができる。30分、45分、60分、75分、90分、105分、120分でサンプリングし、同様にA/G B-テストワコーのBCG法により、ろ液中のアルブミン濃度を算出する。これらのデータを用い、縦軸にアルブミンリーク(TAL[mg/dL])、横軸に1n(時間[m in])(1nT)をとり、表計算ソフト(ex.マイクロソフト社製EXCEL-XP)を用いて一次近似によりフィッティングカーブを描き、その関係式TAL = a \* 1nT + bにおける定数aおよびbを求める(相関係数は0.95以上が好ましく、0.97以上がさらに好ましく、0.99以上がより好ましい)。この式TAL = a \* 1nT + bを用いてT=0からT=240で積分し、これを240[m in]で除することにより、平均のアルブミンリーク濃度[mg/dL]を算出する。求めた平均のアルブミンリーク濃度に30dLを乗することにより、本願での3L除水換算でのアルブミンリーク量を得ることができる。

### 【0139】

本発明における選択透過性分離膜の含水率は、以下の式により計算した。

$$\text{含水率\%} = 100 \times (W_w - W_d) / W_w$$

ここで、 $W_w$ は選択透過性分離膜重量 (g) 、 $W_d$ は、120°Cの乾熱オーブンで2時間乾燥後（絶乾後）の選択透過性分離膜重量 (g) である。ここで、 $W_w$ は1~2 gの範囲内とすることで、2時間後に絶乾状態（これ以上重量変化がない状態）にすることができる。

#### 【0140】

##### （実施例1）

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P）18質量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製コリドンK-90）3質量%、DMAc 27質量%を2軸のスクリュータイプの混練機で混練した。得られた混練物をDMAc 47.5質量%および水4.5質量%を仕込んだ搅拌式の溶解タンクに投入し、3時間搅拌して溶解した。混練および溶解は溶液温度が30°C以上に上がらないように冷却しながら実施した。ついで真空ポンプを用いて溶解タンク内を-500 mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように、直ぐに溶解タンクを密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は16.7質量%、ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は100 ppmであった。原料供給系の供給タンクや前記の溶解タンク内は窒素ガスで置換した。このときの溶解タンク内の酸素濃度は0.06%であった。また、溶解時のフルード数および搅拌レイノルズ数はそれぞれ1.1および120であった。得られた製膜溶液を15 μm、10 μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、70°Cに加温したチューブインオリフィスノズルから吐出量2.3 cc/minで吐出し、同時に内部液として予め-700 mmHgで30分間脱気処理した25°Cの46質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された700 mmの乾式部（エアギャップ部）を通過後、70°Cの20質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に捲き上げた。またノズルスリット幅は平均60 μmであり、最大61 μm、最小59 μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03であった。このときのノズル内の圧力損失は2.9 × 10<sup>8</sup> Pa・sであり、製膜溶液流路での剪断応力は1.5 × 10<sup>6</sup> s<sup>-1</sup>、流路通過時間は1.3 × 10<sup>-3</sup> secと計算された。ドラフト比は1.3であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。

#### 【0141】

該中空糸膜約10,000本の束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30°Cの40 vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、洗浄処理後の中空糸膜束をRO水で軽くすすいでイソプロパノールを水に置換した後、遠心脱液器で600 rpm×5 min間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を乾燥装置内の回転テーブル上に12本×2段にセットし、以下の条件で乾燥処理を行った。7 kPaの減圧下、1.5 kWの出力で30分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度を1.5 kPaに上げ3分間維持した。つづいて減圧度を7 kPaに戻すと同時にマイクロ波を照射し0.5 kWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を上げ0.7 kPaを3分間維持した。さらに減圧度を7 kPaに戻し、0.2 kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0.5 kPaに上げ5分間維持することにより中空糸膜束のコンディショニングを行い乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65°Cであった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は310質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は38質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は14質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は2.3質量%であった。得られた中空糸膜の内径は198 μm、膜厚は27 μm、スキン層厚みは0.9 μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示した。

#### 【0142】

得られた中空糸膜を長手方向に2.7 cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1 gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。定量値を表2に示した。

#### 【0143】

上記方法で調製した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入し、両端部をウレタン樹脂で固定するとともに樹脂端部を切断し中空糸膜中空部を開口させ、流入入口を有するキャップを装着して中空糸膜の有効長115mm、膜面積1.0m<sup>2</sup>中空糸膜ミニモジュールを作製した。このモジュールを無酸素環境下で $\gamma$ 線を25KGy照射して滅菌を行った。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

#### 【0144】

得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、 $\alpha_1$ マイクログロブリンのクリアランス、 $\alpha_1$ マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、 $\gamma$ 線滅菌後の中空糸膜中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロリドン溶出量は5ppm、過酸化水素抽出量の最大値は2ppmと良好であった。

#### 【0145】

また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり血液浄化器として実用性の高いものであった。これらの評価結果を表1に示した。

#### 【0146】

【表1】

	実験例1	実験例2	実験例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
アルブミン濃度(%)	0.05	0.07	0.06	0.006	0.17	0.11	—	0.006	0.004
アルブミン漏出量(%)	0.01	0.02	0.02	0.003	0.09	0.07	—	0.003	0.003
$[B]/[A]$	0.20	0.29	0.33	0.50	0.53	0.54	—	0.50	0.75
アルブミン漏出量(g/3L)	1.9	2.3	2.0	0.3	5.8	4.2	—	0.3	0.2
$\alpha$ 1MGクリアランス(mL/min(1m <sup>2</sup> ))	1.9	2.7	2.4	8	3.5	2.8	—	9	4
$\alpha$ 1MG吸着量(mg/m <sup>2</sup> )	8	16	6	2.5	1	1	—	2.8	4.3
透水率(mL/m <sup>2</sup> /hr/mmHg)	3.40	3.75	3.58	4.70	2.80	2.66	—	5.30	4.93
バースト圧(MPa)	0.8	0.6	0.9	0.8	0.5	0.5	—	0.2	0.8
脂肪肉度(%)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.4	0.8
血液リーチ(%)	0	0	0	0	0	0	—	5	0
内表面最表面PVPの存在割合[C](質量%)	3.0	2.3	3.3	1.7	4.5	4.3	3.0	1.8	1.5
内表面の表面近傍層PVPの存在割合(質量%)	1.1	1.2	1.2	5	2.6	1.8	1.2	5	6
外表面の最表面PVPの存在割合[D](質量%)	3.4	3.0	4.0	1.8	4.3	2.2	5.0	1.7	1.6
[D]/[C]	1.13	1.30	1.21	1.05	0.96	0.51	1.67	0.94	1.07
外表面平均孔面積(μm <sup>2</sup> )	0.5	0.6	0.7	0.3	0.3	0.3	0.6	0.3	0.4
外表面開孔率(%)	2.5	2.5	2.8	2.0	2.8	2.7	2.5	2.0	2.6
膜厚(μm)	2.7	2.9	3.0	3.5	3.5	3.5	3.6	3.4	5.0
スキン隔厚(μm)	0.9	0.7	0.7	2.7	3.5	3.5	0.7	2.5	2.7
固着数(本)	0	0	0	0	15	3	25	0	0
PVP溶出量(μg/m)	5	5	4	2	1.8	1.3	—	2	5
過酸化水素溶出量(%)	2	3	2	3	2	3	2	2	2.0
含水率(質量%)	2.3	2.4	1.7	2.3	2.3	2.3	2.9	2.2	0.2
エンドキシン透過	ND	ND	ND	ND	有り	ND	—	ND	ND
PVP架橋度	○	○	○	×	○	○	—	×	×
残血性	○	○	○	×	○	○	—	×	×
ブライミング性	○	○	○	×	○	○	—	×	×

【表2】

測定部位	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
1	ND	1	ND	1	ND	2	2	2	15
2	2	ND	1	2	ND	2	1	1	2
3	1	2	2	2	1	1	1	2	10
4	1	1	ND	ND	1	1	1	1	4
5	ND	ND	ND	1	2	ND	ND	ND	13
6	ND	ND	ND	ND	2	ND	ND	ND	10
7	ND	ND	ND	2	1	ND	ND	ND	3
8	1	ND	1	ND	1	1	ND	1	10
9	1	2	ND	1	ND	2	2	ND	13
10	2	1	1	ND	1	2	1	1	10

## 【0148】

(比較例1)

実施例1の方法において、製膜溶液組成をポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P）18.0質量%、ポリビニルピロリドン（BASF社製コリドンK-90）0.5質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）77.0質量%、RO水4.5質量%に、内液の温度を50℃に、また凝固液をRO水に変更する以外は、実施例1と同様にして比較例1の中空糸膜およびモジュールを得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は2.8質量%、ノズル吐出時の製膜溶液温度と内部液の温度差は20℃であった。これらの特性を表1および表2に示す。

## 【0149】

本比較例で得られた中空糸膜は、中空糸膜の内表面のポリビニルピロリドンの存在割合が低すぎ、かつスキン層厚みが厚いため、蛋白質の選択透過性が劣っていた。また内表面のポリビニルピロリドンの存在割合が低すぎるために残血性が劣っていた。さらに、中空糸膜の内表面および外表面のポリビニルピロリドンの存在割合が低いためプライミング性

が良くなかった。従って、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用としては実用性の低いものであった。

#### 【0150】

##### (比較例2)

実施例1の方法において、製膜溶液組成をポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)10.0質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)67.5質量%、RO水4.5質量%に、内部液の濃度を65質量%、液温を45℃に変更する以外は、実施例1と同様にして比較例1の中空糸膜およびモジュールを得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は55.5質量%であった。これらの特性を表1および表2に示す。

#### 【0151】

本比較例で得られた中空糸膜は、中空糸膜の内表面のポリビニルピロリドンの存在割合が高く、細孔径が大きいので蛋白質の選択透過性に劣るものであった。また、ポリビニルピロリドンの溶出量が高かった。なお、蛋白質の選択性の低いことに関しては、内表面のポリビニルピロリドンの存在割合が高いこと以外にも、内表面の平均孔径や孔径分布等の蛋白質の透過性に影響を及ぼす他の要因も実施例1の中空糸膜とは異なっており、このことも影響を及ぼしているものと推察している。また、中空糸膜の外表面のポリビニルピロリドンの存在割合が高いので中空糸膜同士の固着が発生した。また、エンドトキシンの透過が見られた。

#### 【0152】

このようにして得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、エアリークテストを行った結果、モジュール接着部より気泡が発生するものがみられた。中空糸膜同士の固着に起因する接着不良を起こしたものと思われる。従って、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用として実用性の低いものであった。

#### 【0153】

##### (比較例3)

比較例2の方法において、50v/o 1% イソプロパノール水溶液での洗浄回数を6回に変更する以外は、比較例2と同様にして比較例3の中空糸膜およびモジュールを得た。得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。

#### 【0154】

本比較例で得られた中空糸膜は、洗浄の強化により、外表面のポリビニルピロリドンの存在割合が低下し疎水性が強くなっているので比較例2で得られた中空糸膜の課題の一つであったエンドトキシンが透過する課題は解決されるが、プライミング性が悪化する。また、内表面の状態は変わらないので、内表面特性に起因する実施例2の選択透過性分離膜の有していた比較例2の課題は改善されなかった。

#### 【0155】

##### (比較例4)

実施例1と同様の方法でポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル5200P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)5.0質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)75.0質量%、RO水2.0質量%よりなる製膜溶液を得た。製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は27.7質量%であった。なお、上記ポリビニルピロリドンとしては、過酸化水素含有量100ppmのものを用いた。製膜溶液を15μm、10μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した25℃の4.6質量%DMAc水溶液を用いて紡糸速度50m/分で吐出、紡糸管により外気と遮断された700mmの乾式部(エアギャップ部)を通過後、35℃の20wt%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま縦に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の

比は1.03、ドラフト比は1.15であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後巻き上げた。

#### 【0156】

該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、洗浄を行うことなく、オーブン中に反射板を設置し均一加熱ができるような構造を有したマイクロ波照射方式の乾燥機に導入し、以下の条件で乾燥した。7KPaの減圧下、1.5kWの出力で30分、0.5kWの出力で10分間、さらに0.2kWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い含水率が2.9質量%になるまで乾燥した。この際の中空糸膜表面の最高到達温度は65℃であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は200μm、膜厚は35μmであった。スキン層厚みは1.7μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示す。

#### 【0157】

得られた中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。しかし、本比較例で得られた中空糸膜は乾燥後の中空糸膜束には固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来ないものが多発した。

#### 【0158】

##### (比較例5)

比較例1の方法において、以下の変更製膜溶液のろ過に用いるフィルターをフィルター精度を30μm1段の焼結フィルターに変更し、かつチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅が平均60μmであり、最大65μm、最小55μm、スリット幅の最大値、最小値の比が1.18、ドラフト比を0.95に変更する以外は、比較例1と同様の方法で中空糸膜およびモジュールを得た。

得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。本比較例で得られた中空糸膜およびモジュールは比較例1で得られた製品と同様の課題に加えて中空糸膜の偏肉度や相分離の均一性が低下するので、バースト圧が低く、牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、5本に血球リークがみられ、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用として実用性の低いものであった。

#### 【0159】

##### (比較例6)

比較例1の方法において、以下のごとく変更する以外は、比較例1と同様の方法で比較例6の中空糸膜およびモジュールを得た。

(1) 製膜溶液に用いるポリビニルピロリドンとして過酸化水素含有量が500ppmの製品を用いる。

(2) 製膜溶液の調製時に混練を行わず、攪拌機付きの溶解槽に各原料を直接、一括して添加し、液温70℃で溶解を行う。

(3) チューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅が平均80μmであり、最大81μm、最小79μm、スリット幅の最大値、最小値の比が1.03および製膜溶液流路のL/Dが2.5のノズルを用いる。

(4) ドラフト比を1.00にする。

(5) 湿潤状態の中空糸膜の乾燥を含水率が0.2質量%になるまで乾燥する。得られた中空糸膜およびモジュールの特性を表1および表2に示す。

#### 【0160】

本比較例で得られた中空糸膜およびモジュールは、比較例1で得られた製品と同様の課題に加えて過酸化水素抽出量が多かった。本比較例で得られた中空糸膜過酸化水素の測定に用いた乾燥状態のサンプルを、湿度50%に調湿されたドライボックス中（雰囲気は空

気)に室温で3ヶ月間保存した後、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出しUV(220-350nm)吸光度を測定した。保存スタート時のUV(220-350nm)吸光度は全部位において、承認基準の0.1未満であったものが、保存後はいずれの部位も承認基準の0.1を超えており、保存安定性に劣っていた。なお、過酸化水素抽出量の低い実施例1~3および比較例1~5の中空糸膜は同様の保存を行っても、UV(220-350nm)吸光度は殆ど変化せず0.06以下が維持されていた。すなわち、本比較例で得られた中空糸膜は中空糸膜中に過酸化水素が多く含まれており、該過酸化水素によりポリビニルピロリドンの劣化が引き起こされることにより経時後のUV(220-350nm)吸光度が増大したものと推察される。従って、本比較例で得られた中空糸膜は血液浄化器用として実用性の低いものであった。

#### 【0161】

##### (実施例2)

実施例1と同様の方法で、ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル4800P)18.0質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)2.5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)74.5質量%、RO水5.0質量%よりなる製膜溶液を調製した。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は13.8質量%であった。原料ポリビニルピロリドンの過酸化水素含有量は100ppmであった。得られた製膜溶液を15μm、10μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、70℃に加温したチューブインオリフィスノズルから製膜原液吐出量2.1cc/mi<sup>n</sup>で吐出し、同時に内部液として予め-700mmHgで30分間脱気処理した30℃の50質量%DMAc水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された750mmのエアギャップ部を通過後、65℃の25質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に捲き上げた。ノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03であった。ドラフト比は1.3であった。ノズル内での製膜溶液の圧力損失は $2.15 \times 10^8 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ であり、剪断応力は $1.1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ 、流路通過時間は $1.2 \times 10^{-3} \text{ sec}$ であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰のポリビニルピロリドンを除去した後巻き上げた。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。

#### 【0162】

該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の30vol%エタノール水溶液で30分×3回浸漬洗浄し、洗浄処理後の中空糸膜束をRO水で軽くすすいでエタノールを水に置換した後、遠心脱液器で600rpm×5min間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を長手方向に流路のとられた通風乾燥機にて65℃、風量0.3L/secで3時間乾燥したのち、35℃、風量0.05L/secで20時間乾燥させた。乾燥開始から乾燥終了までの間、最初の3時間は20分おきに、後の20時間は1時間おきに通風の向きを180度反転させて乾燥を実施した。乾燥前の中空糸膜束の含水率は29.0質量%、乾燥3時間後の中空糸膜束の含水率は6.7質量%、乾燥終了後の中空糸膜束の含水率は2.4質量%であった。このとき通風媒体としては窒素ガスを用いた。得られた中空糸膜の内径は200μm、膜厚は29μmであった。スキン層厚みは0.7μmであった。得られた中空糸膜の特性値を表1に示す。

#### 【0163】

得られた中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。

#### 【0164】

上記方法で調整した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入し、両端部をウレタン樹脂で固定するとともに切断開口させ、流入口を有するキャップを装着し

て中空糸膜の有効長 115 mm、膜面積 1.0 m<sup>2</sup> の中空糸膜モジュールを作製した。このモジュールを無酸素環境下で  $\gamma$  線を 25 KGy 照射して滅菌をおこなった。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

#### 【0165】

得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、 $\alpha 1$  マイクログロブリンのクリアランス、 $\alpha 1$  マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、 $\gamma$  線滅菌後の中空糸膜中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロリドン溶出量は 5 ppm、過酸化水素抽出量は 3 ppm と良好であった。

#### 【0166】

また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり血液浄化器として実用性の高いものであった。これらの評価結果を表 1 に示した。

#### 【0167】

(実施例 3)

実施例 1 と同様の方法で、ポリスルホン（アモコ社製 P-3500）18.5 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製コリドン K-60）3.0 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）74.5 質量%、RO 水 4.0 質量% よりなる製膜溶液を得た。なお、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率は 16.2 質量%、原料ポリビニルピロリドン中の過酸化水素含有量は 150 ppm のものを用いた。得られた製膜溶液を 15  $\mu$ m、10  $\mu$ m の 2 段の焼結フィルターに順に通した後、50°C に加温したチューブインオリフィスノズルから吐出量 2.4 で吐出し、同時に内部液として予め -700 mmHg で 30 分間脱気処理した 15°C の 35 質量% DMAc 水溶液を吐出し、紡糸管により外気と遮断された 650 mm のエアギャップ部を通過後、60°C の 15 質量% DMAc 水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま総に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 60  $\mu$ m であり、最大 61  $\mu$ m、最小 59  $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.03 であった。ノズル内での製膜溶液の圧力損失は  $2.3 \times 10^8$  Pa · s、剪断応力は  $1.2 \times 10^6$  s<sup>-1</sup>、流路通過時間は  $1.5 \times 10^{-3}$  sec であった。ドラフト比は 1.3 であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。

#### 【0168】

該中空糸膜約 10,000 本の束の周りに実施例 1 と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30°C の 4.0 vol% イソプロパノール水溶液で 30 分 × 2 回浸漬洗浄し、洗浄処理後の中空糸膜束を RO 水で軽くすすいでイソプロパノールを水に置換した後、遠心脱液器で 600 rpm × 5 min 間脱液した。得られた湿潤中空糸膜束を均一加熱ができるよう装置内にマイクロ波反射板を設置した乾燥装置内の回転テーブルに 48 本 × 2 段にセットし、以下の条件で乾燥した。7 kPa の減圧下、12 kW の出力でマイクロ波を照射し 15 分間加熱処理を行った。つづいてマイクロ波照射を停止するとともに減圧度を 1 kPa に上げ 3 分間維持することにより水分を蒸発させた。次に減圧度を 7 kPa に戻すとともにマイクロ波を照射し、出力 3.5 kW にて 7 分間加熱処理を行った。加熱後、マイクロ波照射を停止し減圧度を 0.7 kPa に上げて 3 分間維持した。さらに減圧度を 7 kPa に戻してマイクロ波照射を再開し、出力を 2.5 kW にて 6 分間再加熱したのち、マイクロ波照射を停止し減圧度を 0.5 kPa に上げて 7 分間乾燥処理を行った。さらに、該中空糸膜束を通風乾燥器において 35°C にて 3 時間含水率均一化処理を行った。マイクロ波乾燥前の中空糸膜束の含水率は 30.6 質量%、1 段目終了後の含水率は 33 質量%、2 段目終了後の含水率は 16 質量%、3 段目終了後の含水率は 6 質量%、通風乾燥終了後の含水率は 1.7 質量% であった。乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度は 54°C であった。得られた中空糸膜の内径は 197  $\mu$ m、膜厚は 30  $\mu$ m であった。スキン層厚みは 0.7  $\mu$ m であった。得られた中空糸膜の特性値を表 1 に示す。

## 【0169】

得られた中空糸膜を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、過酸化水素溶出量を定量した。該過酸化水素溶出量は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表2に示した。

## 【0170】

上記方法で調整した中空糸膜束をポリカーボネート製のモジュールケースに挿入し、両端部をウレタン樹脂で固定するとともに切断開口させ、流入口を有するキャップを装着して中空糸膜の有効長115mm、膜面積1.0m<sup>2</sup>の中空糸膜ミニモジュールを作製した。このモジュールを無酸素環境下で $\gamma$ 線を25KGy照射して滅菌をおこなった。得られたモジュールのプライミング性は良好であった。

## 【0171】

得られたモジュールを用いて、アルブミンの篩い係数、 $\alpha_1$ マイクログロブリンのクリアランス、 $\alpha_1$ マイクログロブリン吸着量、血液リーク性、エンドトキシン透過性、残血性およびバースト圧の評価を行った。また、 $\gamma$ 線滅菌後の中空糸膜中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、ポリビニルピロドン溶出量は4ppm、過酸化水素抽出量は2ppmと良好であった。

## 【0172】

また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。いずれの特性も良好であり血液浄化器として実用性の高いものであった。これらの評価結果を表1に示した。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0173】

本発明の選択透過性分離膜は、分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適であるという利点がある。また、本発明の製造方法により上記特性の選択透過性分離膜が、経済的に、かつ安定して製造できるという利点がある。従って、産業界に寄与することが大である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0174】

【図1】本発明で用いるチューブインオリフィスノズルの模式図を示す。

【図2】中空糸膜の内外表面のPVP存在割合比とアルブミン篩い係数の関係を示す模式図である。

【図3】中空糸膜内外表面のPVP存在割合比とアルブミン篩い係数の経時変化との関係を示す模式図である。

【図4】中空糸膜内外表面のPVP存在割合比と $\alpha_1$ マイクログロブリンクリアランスとの関係を示す模式図である。

【図5】中空糸膜内外表面のPVP存在割合比と $\alpha_1$ マイクログロブリン吸着量との関係を示す模式図である。

【図6】中空糸膜内表面のPVP存在割合比と $\alpha_1$ マイクログロブリン吸着量との関係を示す模式図である。

## 【符号の説明】

## 【0175】

1：内液吐出孔

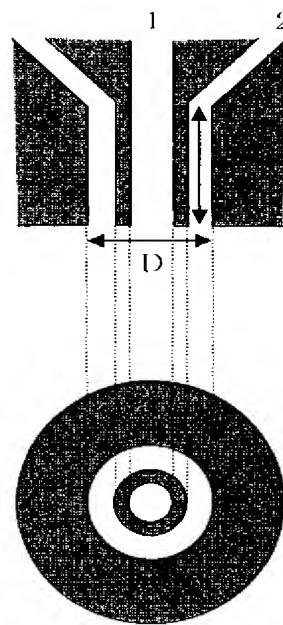
2：製膜原液吐出孔

L：ランド長

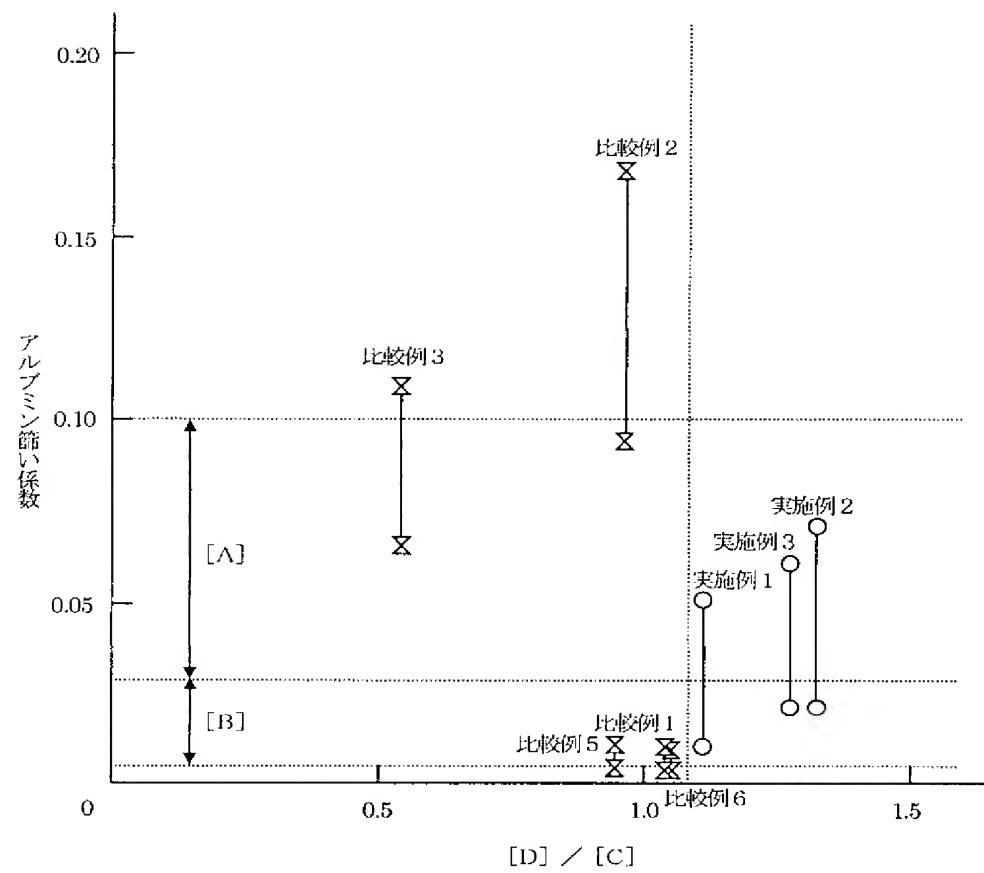
D：ノズル外径

【書類名】図面

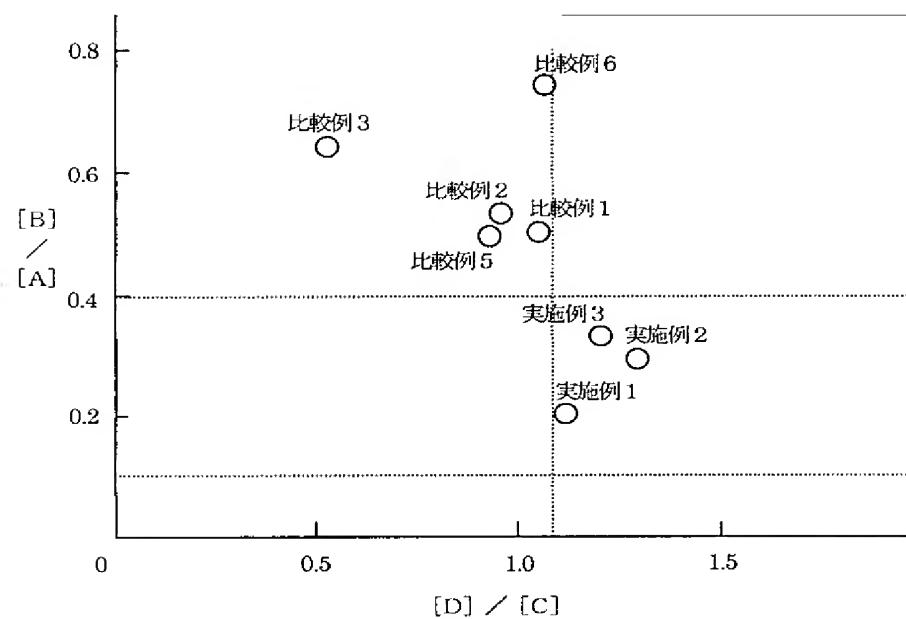
【図 1】



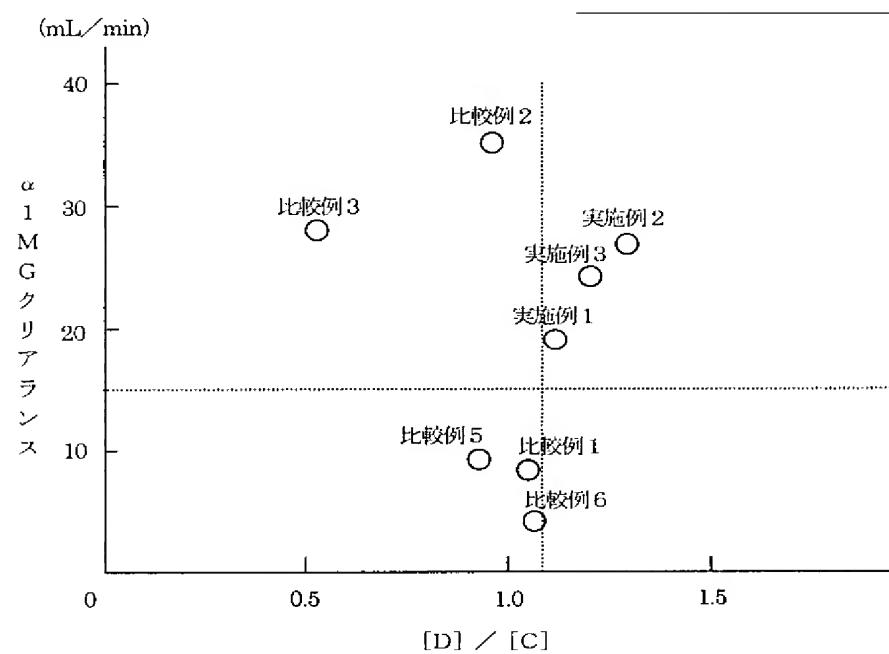
【図 2】



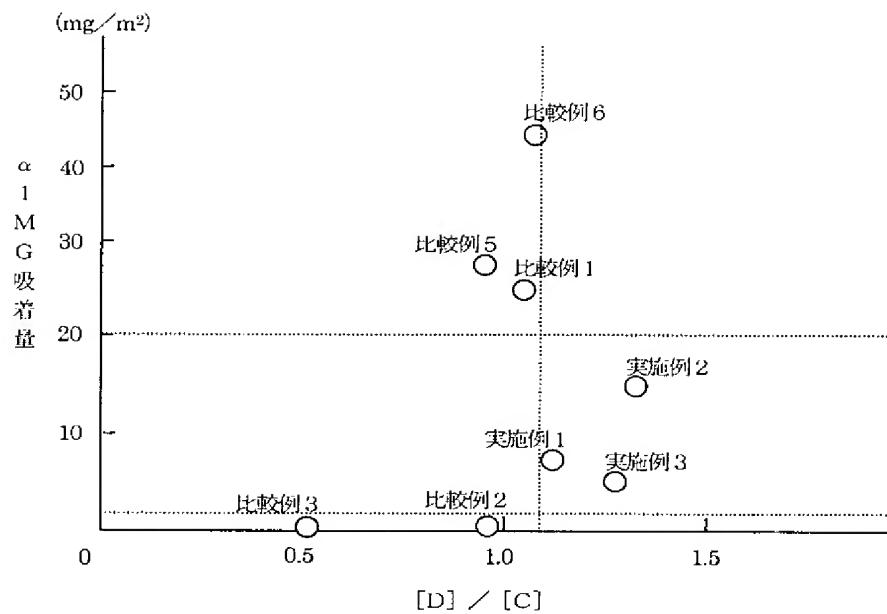
【図 3】



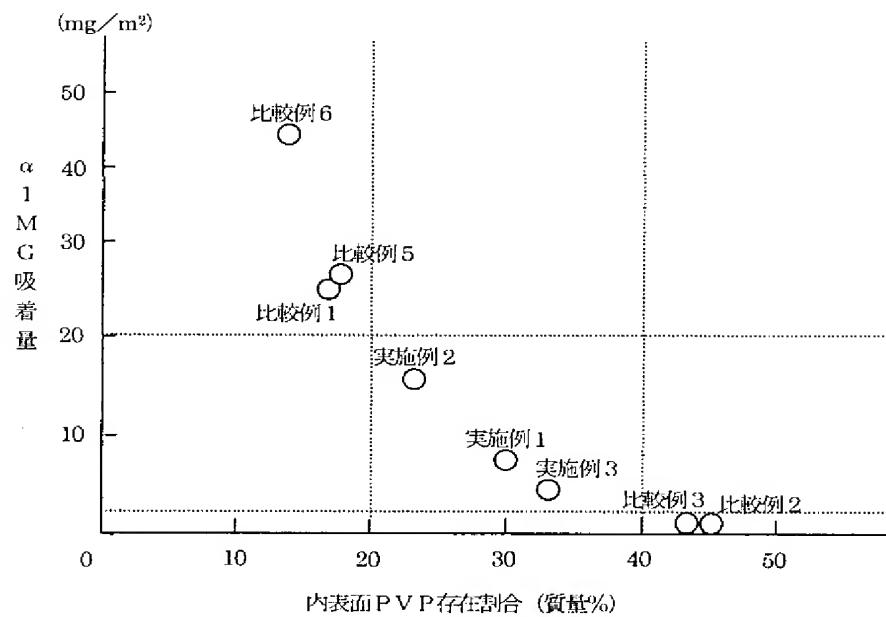
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】分離特性のバランスが良く、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュールの組み立て性に優れた選択透過性分離膜およびその製造方法を提供する。

【解決手段】ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、牛血液を200m1／分、濾過流量20m1／分で流したときのアルブミンの篩い係数が15分後0.01～0.1で、かつ2時間後0.005～0.04である選択透過性分離膜である。また、製膜溶液中のポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液がアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液を製膜溶液の液温より30～60℃低くし、かつその液温が0～40℃で吐出する選択透過性分離膜の製造方法。

【選択図】なし

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 CN04-092  
【提出日】 平成16年 5月10日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2004-83712  
【補正をする者】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0009  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0009】

上記した課題解決の方策として、選択透過性分離膜の内表面のち密層に存在するポリビニルピロリドンの濃度を特定範囲とし、かつ内表面の上記ち密層に存在するポリビニルピロリドンの質量比率が外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率の少なくとも1.1倍以上にする方法が開示されている（特許文献8参照）。すなわち、上記技術は内表面のち密層表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率を高め血液適合性を改善し、逆に外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率を低くし、膜を乾燥させた時に発生する中空糸膜同士の固着の発生を抑える思想の技術である。本技術により固着発生の課題に加え、上記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題も改善されるが、外表面に存在するポリビニルピロリドンの質量比率が低く過ぎるために前記したもう一つの課題であるプライミング性が低下すると言う課題の発生につながるという問題が残されておりその改善が必要である。

【特許文献8】特開平6-165926号公報

【手続補正2】  
【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0010  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0010】

また、赤外線吸収法で定量された表面近傍のポリビニルピロリドンの選択透過性分離膜の内表面、外表面および膜中間部におけるポリビニルピロリドンの存在割合が特定化することにより、前記した課題の一つである透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献9参照）。該技術により上記課題の一つは改善されるが、例えば、前記技術と同様に、プライミング性が低下すると言う課題が解決されないし、また、該技術で得られた選択透過性分離膜は膜外表面の開孔率が25%以上と高くなるので膜強度が低くなり血液リーク等の課題につながるという問題を有している。

【特許文献9】特開2001-38170号公報

### 【手続補正3】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0011  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0011】

さらに、選択透過性分離膜の内表面のポリビニルピロリドンの表面存在割合を特定化することにより、血液適合性とポリビニルピロリドンの血液への溶出量を改善する方法が開示されている（例えば、特許文献10～12参照）。

【特許文献10】特開平6-296686号公報  
【特許文献11】特開平11-309355号公報  
【特許文献12】特開2000-157852号公報

### 【手続補正4】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0013  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0013】

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている（例えば、特許文献13参照）。すなわち、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対するポリビニルピロリドンの比率を5～25%にすることにより達成できる。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在するポリビニルピロリドンを洗浄で除去する必要があり、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間づつかけて行われている。

【特許文献13】特開2000-254222号公報

### 【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0014  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0014】

また、外表面に存在するポリビニルピロリドン量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるプライミング性が低下すると言う課題の発生につながるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特許文献14、15参照）。しかし、該方法は親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響をおよぼす等の課題につながる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜をモジュールに固定する時の接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

【特許文献14】特開2001-190934号公報  
【特許文献15】特許第3193262号公報

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0015  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0015】

一方、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した膜が開示されている（例えば、特許文献16参照）。

【特許文献16】特開2000-140589号公報

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0016  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0016】

また内表面のポリビニルピロリドン濃度は、選択透過性分離膜の分離の選択性に関しても大きな影響を与える。例えば、慢性腎不全患者の血液処理法に関しては有効蛋白質であるアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子蛋白を積極的に除去する必要がある。該選択性に関しても大きく係る。例えば、アルブミンの透過率が0.5～0.0001%であるポリスルホン系選択分離膜に関する技術が開示されている（特許文献17参照）。確かに、該特許文献の技術はアルブミンの透過率が極めて低いレベルに抑えられている点では優れた技術であるが、該技術で得られた選択透過性分離膜は、例えば $\alpha$ 1-マイクログロブリンの除去率が低いという課題がある。近年、長期透析患者の増加に伴う透析合併症が注目されており尿素、尿酸、クレアチニンなどの低分子量物質だけでなく、分子量5000ダルトン前後の中分子量領域から分子量一万ダルトン以上の低分子量蛋白まで除去対象が広がっており、血中に存在する $\alpha$ 1-マイクログロブリンに代表される分子量の尿毒症物質を効率よく除去できることが求められているが、特許文献17の技術は蛋白質分離の選択性が劣るので、この要求には答えることが出来ない。一方、卵白アルブミンの篩い係数が0.2以上のポリスルホン系選択分離膜に関する技術が開示されている（特許文献18参照）。該特許文献で得られた選択透過性分離膜は尿毒症物質を効率よく除去できる点では有効であるが、有効蛋白質の除去率も高くなりすぎるという課題を有している。従って、アルブミンと $\alpha$ 1-マイクログロブリン両者の除去バランスの取れた選択透過性分離膜の開発が強く望まれている。

【特許文献17】特開平11-309356号公報

【特許文献18】特開平7-289863号公報

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】 明細書  
【補正対象項目名】 0019  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【0019】

中空糸膜束の乾燥を、マイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が20～70質量%になる時点でマイクロ波の照射出力を低下させることが提案されている。（特許文献19、20、21参照）。該文献においては、具体的には最初30kW、次いで21kW程度の出力で乾燥することが示されている。しかし、減圧下でマイクロ波を照射するという手法は認識されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが、マイクロ波に減圧という手段を併用するという手法は示されていない。また

、該特許文献では、中空糸膜束の中心部と外周部における乾燥の均一性に関しては配慮がなされているが、中空糸膜束の長さ方向についての乾燥の均一性に関しては何ら配慮がなされていない。

【特許文献19】特開2003-175320号公報

【特許文献20】特開2003-175321号公報

【特許文献21】特開2003-175322号公報

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 CN04-092  
【提出日】 平成16年 7月 27日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2004- 83712  
【補正をする者】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄  
【手続補正】  
【補正対象書類名】 特許願  
【補正対象項目名】 発明者  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 馬淵 公洋  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 横田 英之  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 久世 勝朗  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号 東洋紡績株式会社 本社内  
【氏名】 玉村 憲幸  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 大野 仁  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 門田 典子  
【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目 1 番 1 号 東洋紡績株式会社 総合研究所内  
【氏名】 加藤 典昭  
【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2 番 8 号 東洋紡績株式会社 本社内  
【氏名】 柴野 博史

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目 2番 8号 東洋紡績株式会社 本  
社内

【氏名】

野瀬 克彦

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 CN04-092  
【提出日】 平成16年 8月 26日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2004-83712  
【補正をする者】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄  
【発送番号】 228357  
【手続補正】  
【補正対象書類名】 特許請求の範囲  
【補正対象項目名】 全文  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【書類名】 特許請求の範囲  
【請求項 1】

主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜の血液接触側と反対側表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が25～50質量%であり、かつ血液接触側表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上である選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml/min、濾過流量20ml/minで流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満であることを特徴とする選択透過性分離膜。

#### 【請求項 2】

2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が15分後のアルブミンの篩い係数[A]より小さいことを特徴とする請求項1に記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項 3】

15分後のアルブミンの篩い係数[A]と2時間後のアルブミンの篩い係数[B]の関係が下記式を満足することを特徴とする請求項1または2に記載の選択透過性分離膜。

$$[B] / [A] = 0.1 \sim 0.4$$

#### 【請求項 4】

$\alpha_1$ マイクログロブリンのクリアランスが15ml/min (1.0m<sup>2</sup>)以上あることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項 5】

$\alpha_1$ マイクログロブリンの吸着量が2.0～20mg/m<sup>2</sup>であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項 6】

選択透過性分離膜のスキン層厚みが0.1～1.2μmであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項 7】

選択透過性分離膜の膜厚が25～45μmであることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項 8】

ポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることを特徴とする請求項1～7のいずれ

かに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 9】

選択透過性分離膜の血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が20～40質量%であることを特徴とする請求項1～8のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 10】

選択透過性分離膜の血液接触側表面の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が5～20質量%であることを特徴とする請求項1～9のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 11】

選択透過性分離膜における血液接触側と反対側表面の開孔率が20～35%であることを特徴とする請求項1～10のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 12】

中空糸膜のバースト圧が0.5 MPa以上であることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 13】

中空糸膜の偏肉度が0.6以上であることを特徴とする請求項1～12のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 14】

中空糸膜を長手方向に10分割し、各々より抽出した抽出液について測定した過酸化水素の溶出量が全て5 ppm以下であることを特徴とする請求項1～13のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

【請求項 15】

製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを経て凝固浴で凝固させる選択透過性分離膜の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液がアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60℃低くし、かつその液温が0～40℃である条件で吐出することを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項 16】

チューブインオリフィス型ノズルが内部液熱媒循環型プロックであることを特徴とする請求項15に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項 17】

チューブインオリフィス型ノズルのノズルスリット幅の最大値と最小値との比が1.0～1.11であるノズルを用いることを特徴とする請求項15または16に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項 18】

製膜溶液を濾過精度が25μm以下のフィルターで濾過することを特徴とする請求項15～17のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【請求項 19】

過酸化水素含有量が300 ppm以下のポリビニルピロリドンを原料として用いることを特徴とする請求項15～18のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0139

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0139】

本発明における選択透過性分離膜の含水率は、以下の式により計算した。

$$\text{含水率\%} = 100 \times (W_w - W_d) / W_d$$

ここで、 $W_w$  は選択透過性分離膜重量 (g) 、 $W_d$  は、120°C の乾熱オーブンで 2 時間乾燥後（絶乾後）の選択透過性分離膜重量 (g) である。ここで、 $W_w$  は 1 ~ 2 g の範囲内とすることで、2 時間後に絶乾状態（これ以上重量変化がない状態）にすることができる。

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 CN04-092  
【提出日】 平成16年11月30日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2004-83712  
【補正をする者】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄  
【発送番号】 360061  
【手続補正】  
【補正対象書類名】 特許請求の範囲  
【補正対象項目名】 全文  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【書類名】 特許請求の範囲  
【請求項1】

(a) 主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜であって、

(b) 該選択透過性分離膜の血液非接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が25～50質量%、

(c) かつ(血液非接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合)／(血液接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合)が1.1倍以上

(d) スキン層厚みが0.1～1.2μm

の特性を有し、該選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに

(e) ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、

(f) かつ2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満であることを特徴とする選択透過性分離膜。

#### 【請求項2】

2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が15分後のアルブミンの篩い係数[A]より小さいことを特徴とする請求項1に記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項3】

15分後のアルブミンの篩い係数[A]と2時間後のアルブミンの篩い係数[B]の関係が下記式を満足することを特徴とする請求項1または2に記載の選択透過性分離膜。

$$[B] / [A] = 0.1 \sim 0.4$$

#### 【請求項4】

$\alpha_1$ マイクログロブリンのクリアランスが15ml/min(1.0m<sup>2</sup>)以上であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項5】

$\alpha_1$ マイクログロブリンの吸着量が2.0～20mg/m<sup>2</sup>であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

#### 【請求項6】

選択透過性分離膜の膜厚が25～45μmであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 7】

ポリビニルピロリドンが実質的に非架橋であることを特徴とする請求項 1～6のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 8】

選択透過性分離膜の血液接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が 20～40 質量%であることを特徴とする請求項 1～7のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 9】

選択透過性分離膜の血液接触側の表面近傍層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が 5～20 質量%であることを特徴とする請求項 1～8のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 10】

選択透過性分離膜における血液非接触側の表面の開孔率が 20～35 %であることを特徴とする請求項 1～9のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 11】

選択透過性分離膜が中空糸膜であることを特徴とする請求項 1～10 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 12】

中空糸膜のバースト圧が 0.5 MPa 以上であることを特徴とする請求項 1～11 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 13】

中空糸膜の偏肉度が 0.6 以上であることを特徴とする請求項 1～12 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 14】

中空糸膜を長手方向に 10 分割し、各々より抽出した抽出液について測定した過酸化水素の溶出量が全て 5 ppm 以下であることを特徴とする請求項 1～13 のいずれかに記載の選択透過性分離膜。

### 【請求項 15】

製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを経て凝固浴で凝固させる選択透過性分離膜の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が 1.0～1.8 質量% であり、内部液がアミド系溶剤を 30～60 質量% 含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より 30～60 °C 低くし、かつその液温が 0～40 °C である条件で吐出することを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法。

### 【請求項 16】

チューブインオリフィス型ノズルが内部液熱媒循環型プロックであることを特徴とする請求項 15 に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

### 【請求項 17】

チューブインオリフィス型ノズルのノズルスリット幅の最大値と最小値との比が 1.0～1.11 であるノズルを用いることを特徴とする請求項 15 または 16 に記載の選択透過性分離膜の製造方法。

### 【請求項 18】

製膜溶液を濾過精度が 25  $\mu$ m 以下のフィルターで濾過することを特徴とする請求項 15～17 のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

### 【請求項 19】

過酸化水素含有量が 300 ppm 以下のポリビニルピロリドンを原料として用いることを特徴とする請求項 15～18 のいずれかに記載の選択透過性分離膜の製造方法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】	明細書
【補正対象項目名】	0021
【補正方法】	変更
【補正の内容】	
【0021】	

本発明は上記課題を解決するため、銳意研究した結果、遂に本発明を完成するに到った。即ち本発明は、主としてポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンよりなる選択透過性分離膜であって、該選択透過性分離膜の血液非接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が25～50質量%、かつ(血液非接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合)/(血液接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合)が1.1倍以上、スキン層厚みが0.1～1.2μmの特性を有し、該選択透過性分離膜を装填して作製したモジュールに、ヘマトクリット30%、総タンパク濃度6～7g/dl、クエン酸ナトリウムを添加した37℃の牛血液を200ml/分、濾過流量20ml/分で流したとき、15分後のアルブミンの篩い係数[A]が0.01以上0.1以下で、かつ2時間後のアルブミンの篩い係数[B]が0.005以上0.04未満であることを特徴とする選択透過性分離膜である。また、本発明は、製膜溶液と内部液をチューブインオリフィス型ノズルから吐出させた後、エアギャップを通過させてから凝固浴で凝固させる選択透過性分離膜の製造方法において、製膜溶液がポリスルホン系高分子、ポリビニルピロリドンおよび溶剤からなり、ポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの比率が10～18質量%であり、内部液としてアミド系溶剤を30～60質量%含む水溶液であり、該内部液の液温を製膜溶液の液温より30～60℃低くし、かつその液温が0～40℃である条件で吐出することを特徴とする選択透過性分離膜の製造方法である。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】	明細書
【補正対象項目名】	0035
【補正方法】	変更
【補正の内容】	
【0035】	

本発明の分離膜の有する特性の最も典型的な特徴の一つである中空糸膜の内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合[C]と外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合[D]の関係における[D]/[C]と、15分後のアルブミン篩い係数[A]と2時間後のアルブミン篩い係数[B]との関係を表わしたもののが図2である。これによると、本発明の請求項1で特定している[D]/[C]が1.1倍以上になると、アルブミン篩い係数[A]に関しては、実施例1～3においては、所定の0.03以上0.1以下と、0.005以上0.03未満の範囲に適正に収まり、アルブミンとα1マイクログロブリンとのバランスの取れた、安定した分離膜が得られる。もちろん、ポリビニルピロリドンの分子量、分離膜中の存在量・存在割合などが、そのアルブミン篩い係数に影響するものと考えられるが、本件実施例において検証した範囲では、1.1<[D]/[C]という点が、アルブミン篩い係数が所定の範囲に収まるという点で、大きな影響を与えている要因の一つであることが容易に理解できる。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】	明細書
【補正対象項目名】	0039
【補正方法】	変更

## 【補正の内容】

### 【0039】

本発明の選択透過性分離膜を構成する主要な要件の1つである、血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合を20～40質量%としている。分離膜の性能を決める要因には、ポリスルホン系高分子のグレード、ポリビニルピロリドンのグレード、ポリビニルピロリドンのトータル配合量、外表面の存在量、選択透過性分離膜の製造方法などの多くの技術的要因が関与しているが、血液接触側表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が本発明の分離膜の性能に大きく関与している。図6には、内表面ポリビニルピロリドン(PVP)の存在割合(質量%)と、 $\alpha_1$ マイクログロブリン吸着量との関係を示す。本件請求項5では、 $\alpha_1$ マイクログロブリン(MG)吸着量が $2.0 \sim 20 \text{ mg/m}^2$ であることを規定している。このような選択透過性分離膜の性能を表す要因の1つとして、血液接触側表面最表層におけるPVPの存在割合を20～40質量%と特定することが重要であることを明示している。このように図6は、選択透過性分離膜に要求される性能の1つである $\alpha_1$ MG吸着量が選択透過性分離膜の物質または構造を特定するPVPの存在割合と密接な関係にあることも定量的に明らかにしている。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0054

【補正方法】 変更

## 【補正の内容】

### 【0054】

本発明においては、選択透過性分離膜における血液非接触側の表面最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が25～50質量%であり、かつ(血液非接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合) / (血液接触側の表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合)が1.1以上であることが好ましい実施態様である(要件11)。血液非接触側の表面(外表面)の最表層におけるポリビニルピロリドンの存在割合が少なすぎると、中空糸膜の支持層部分への血中タンパクの吸着量が増えるため血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。したがって、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は27質量%以上がより好ましく、29質量%以上がさらに好ましく、31質量%以上がよりさらに好ましい。また、乾燥膜の場合、プライミング性が悪化することがある。逆に、外表面のポリビニルピロリドンの存在割合が多すぎると、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に該表面に存在するポリビニルピロリドンが介在し、中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。外表面におけるポリビニルピロリドンの存在割合は43質量%以下がより好ましく、41質量%以下がさらに好ましく、39質量%以下がよりさらに好ましい。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0055

【補正方法】 変更

## 【補正の内容】

### 【0055】

また、血液非接触側の表面(外表面)最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、血液接触側の表面(内表面)最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。ポリビニルピロリドンの存在割合は、製膜後の中空糸膜の収縮率に影響を与える。すなわち、ポリビニルピロリドンの存在割合が高くなるに従い、中空糸膜の

収縮率は大きくなる。例えば、内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合が外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合よりも高い場合、内表面側と外表面側の収縮率の違いにより、内表面側にミクロな皺が発生したり、中空糸膜が破断することがある。内表面側に皺が入ると、例えば、血液透析に使用した場合、血液を流したときに血中タンパク質等が膜面に堆積しやすくなるため、経時的に透過性能が低下するなどの問題に繋がる可能性がある。このような理由から、外表面側のポリビニルピロリドンの存在割合を高くするのが好ましい。さらに、本発明の中空糸膜は、内表面に緻密層を有し、外表面に向かって次第に孔径が拡大する構造を有している。すなわち、内表面側に比較して外表面側の方が空隙率が高いため、より外表面側の収縮率が大きくなる特性を有している。そのあたりの影響も加味すると、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は、内表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合の1.1倍以上であることが好ましい。より好ましくは、1.2倍以上、さらに好ましくは1.3倍以上である。

前記理由により、外表面最表層のポリビニルピロリドンの存在割合は高い方が好ましいが、2.0倍を超えるとポリスルホン系高分子に対するポリビニルピロリドンの含量が高くなりすぎ、強度不足や中空糸膜同士の固着、血液透析使用時のエンドトキシンの逆流入、ポリビニルピロリドン溶出などの問題を引き起こす可能性がある。より好ましくは1.9倍以下、さらに好ましくは1.8倍以下、よりさらに好ましくは1.7倍以下である。

出願人履歴

0 0 0 0 0 3 1 6 0

19900810

新規登録

大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 2 番 8 号  
東洋紡績株式会社